

GESCHICHTE DER BLUTTRANSFUSION
UND BLUTAUSTAUSCHTRANSFUSION
UNTER BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG DER
BEHANDLUNG VON INFEKTIONEN

Christian Graf von Schweinitz und Krain,
Freiherr von Kauder Loebel

*Des
München
1905*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554620_0044

Aus dem DR. VON HAUNERSCHEN KINDERSPITAL DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. H.-B. Hadorn

GESCHICHTE DER BLUTTRANSFUSION UND BLUTAUSTAUSCHTRANSFUSION
UNTER BESONERER BERÜCKSICHTIGUNG DER BEHANDLUNG VON INFEKTIONEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von

Christian Graf von Schweinitz und Krain,
Freiherr von Kauder Loebel

aus

München

Jahr

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. B. H. Belohradsky
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H.-B. Hadorn
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	09. 07. 1985

GESCHICHTE DER BLUTTRANSFUSION UND BLUTAUSTAUSCHTRANSFUSION UNTER
BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER BEHANDLUNG VON INFEKTIONEN

	Seite
1. FRÜHGESCHICHTE DER TRANSFUSIONSMEDIZIN	1
1.1 Einleitung	1
1.2 Zur Frühgeschichte der Bluttransfusion vor Entdeckung des Blutkreislaufes	3
1.3 Bluttransfusion nach Entdeckung des Blutkreislaufes	3
1.3.1 Transfusionen am Tier	3
1.3.2 Transfusionen am Menschen	6
1.4 Stagnation der Entwicklung im 17. und 18. Jahrhundert	9
1.5 Neuere Geschichte der Bluttransfusion	10
1.5.1 Bluttransfusion im 19. Jahrhundert	10
1.5.1.1 Erste Transfusionen von Mensch zu Mensch	10
1.5.1.2 Laboratoriumsuntersuchungen, 1820 - 1875	11
1.5.1.3 Praktische - Klinische Anwendung	13
1.5.1.3.1 Technische Einzelheiten	14
1.5.1.3.2 Menschenbluttransfusionen	15
1.5.1.3.2.1 Anwendung in der Geburtshilfe	15
1.5.1.3.2.2 Anwendung bei kindlicher Asphyxie	17
1.5.1.3.2.3 Anwendung bei Vergiftungen	17
1.5.1.3.2.4 Weitere Anwendungsgebiete	18
1.5.1.3.3 Tierbluttransfusionen	18
1.5.2 Fortschritte der Physiologie und Hämatologie	19
2. GESCHICHTE UND ENTWICKLUNG NACH LANDSTEINER - SEROLOGISCHE ÄRA	24
2.1 Bluttransfusion	24
2.2 Blutaustauschtransfusion	26
2.2.1 Bluttransfusion und Blutaustauschtransfusion bei bakteriellen Infektionen	28
2.2.2 Blutaustauschtransfusionen bei Erythroblastosis fetalis und die Weiterentwicklung der Transfusions- technik	29

3.	BLUTTRANSFUSION	Seite 33
3.1	Vorbemerkungen	33
3.2	Indikationen	33
3.2.1	Einleitung	33
3.2.2	Indikationen im chirurgischen Bereich	34
3.2.3	Indikationen im internistischen Bereich	34
3.2.3.1	Anämien	34
3.2.3.2	Transfusionstherapie bei hämorrhagischen Diathesen	34
3.2.4	Transfusionstherapie in Gynäkologie und Geburtshilfe	35
3.2.5	Transfusionstherapie in der Pädiatrie	35
3.2.6	Transfusionstherapie bei Infektionskrankheiten	36
3.3	Granulozytensubstitution	36
3.4	Transfusionsrisiken	36
3.4.1	Transfusionsreaktion ohne Hämolyse	36
3.4.1.1	Leukozytäre Transfusionsreaktion	36
3.4.1.2	Thrombozytäre Transfusionsreaktion	37
3.4.1.3	Durch Plasmaprotein verursachte Transfusionsreaktion	37
3.4.2	Hämolytische Transfusionsreaktion	37
3.4.3	Weitere posttransfusionelle Reaktionen, die durch Stabilisatoren und fehlerhafte Lagerung verursacht werden	38
3.4.4	Krankheitsübertragung durch Bluttransfusionen	39
3.4.4.1	Malaria	39
3.4.4.2	Zytomegalie	40
3.4.4.3	Syphilis	40
3.4.4.4	Hepatitis	40
3.4.5	Mikroaggregat	41
3.4.6	Unterkühlung	42
3.5	Diskussion	43
4.	AUSTAUSCHTRANSFUSION	45
4.1	Technik	45
4.1.1	Volumenberechnung	46
4.2	Indikationen	49

	Seite
4.2.1	Infektionskrankheiten 55
4.2.1.1	Babesiosis 56
4.2.1.2	Malaria 57
4.2.1.3	Pädiatrie 57
4.2.1.4	Vollblutaustauschtransfusion bei septischen Neugeborenen mit Neutropenie zur Unterstützung der Neutrophilenanzahl 57
4.3	Risiken 60
4.3.1	Mortalität 61
4.3.2	Komplikationen und Nebenwirkungen 61
4.3.2.1	Nebenwirkungen auf Organsysteme 64
4.3.2.1.1	Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem 64
4.3.2.1.2	Nebenwirkungen auf die Lungen und ihre Funktionen 64
4.3.2.1.3	Nebenwirkungen auf renale Funktionen 65
4.3.2.1.4	Nebenwirkungen auf den Magen-Darmtrakt 65
4.3.2.1.5	Austauschtransfusion und retrolentale Fibroplasie 65
4.3.2.1.6	Austauschtransfusion und intrakranieller Druck 66
4.3.2.2	Nebenwirkungen auf humorale und zelluläre Systeme 66
4.3.2.2.1	Nebenwirkungen auf Gerinnungssystem und Thrombozyten 66
4.3.2.2.2	Wirkungen auf das Immunsystem 67
4.3.2.2.3	Wirkungen auf endokrine Systeme, Serumelektrolyte und Säure-Basen-Haushalt 70
4.3.2.2.4	Wirkungen auf Erythropoese, Plasma- und Erythrozytenvolumen, Hämoglobinmasse 75
4.3.2.3.	Allgemeine Komplikationen 75
4.3.2.3.1	Infektionsübertragung 75
4.3.2.3.2	Austauschtransfusion und Wärmehaushalt 76
4.3.2.3.3	Austauschtransfusion und Serumspiegel von Medikamenten 76
4.3.2.3.4	Langzeitwirkungen von Austauschtransfusionen, besonders bei Kindern 77
4.3.2.4	Transfusionszwischenfälle durch Blutgruppeninkompatibilität 77
4.4	Diskussion 77
5.	LITERATUR 81

1. FRÜHGESCHICHTE DER TRANSFUSIONSMEDIZIN

1.1 Einleitung

Betrachtet man die über zweihundertjährige Geschichte der Bluttransfusionen, - sieht man einmal von antiken literarischen oder mythologischen Überlieferungen (OVID, Metamorphosen) ab - so lassen sich zwei Marksteine festhalten, die die Entwicklung der Bluttransfusionen revolutionieren sollten:

- die Theorie und experimentelle Bestätigung des Blutkreislaufs durch WILLIAM HARVEY (1578 - 1657), veröffentlicht 1628 in der Schrift " De motu cordis ",
- und die Entdeckung der menschlichen Blutgruppen durch KARL LANDSTEINER (1868 - 1934), dargestellt zum ersten Mal 1900 im " Zentralblatt für Bakteriologie " unter dem Titel " Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkung des Blutserums und der Lymphe ".

Diese Entdeckung leitet die serologische Ära der Bluttransfusionen ein, die mit den darauf folgenden Erkenntnissen über das Rhesus-System, den Histoinkompatibilitätsantigenen ein theoretisch fundiertes handling der Bluttransfusion ermöglicht und die bedrohlichen Folgen von Transfusionszwischenfällen und Sensibilisierungen durch inkompatible Spenden auf ein Minimum zu reduzieren sucht.

Im Vergleich zu diesen hochdifferenzierten Methoden und dem heutigen Kenntnisstand, gerade um die tödlichen Risiken, muten die Pionerversuche der vorserologischen Ära abenteuerlich und zum Teil unverantwortlich gefährlich an.

Der Gedanke, Blut zu Heilungszwecken zu verwenden, hat eine lange Tradition, sei es in der Mythologie, sei es in der magisch-mystischen Medizin des Mittelalters.

Man assoziierte mit Blut: Lebensgeist, Seele, Vorstellungen, die bis zu antiken Philosophen wie Pythagoras, Empedokles, Aristoteles zurückreichen, und hoffte zum einen, durch Blutübertragungen schlechtes, verdorbenes Blut zu ersetzen, zum anderen vermutete Eigenschaften des Fremdblutes zu infundieren, so zum Beispiel einen geisteskranken Tobsüchtigen durch Transfusion von Lammblood sanftmütig und gesund zu machen.

" Metempsychose " oder " transmigration evidente et effective d' âme " (CLAUDE TARDY, 1607 - 1670) sind begrifflicher Ausdruck dieser animistischen Vorstellung.

In der mittelalterlichen Medizin beschränkte sich der therapeutische Einsatz jedoch auf das Trinken von frischem Blut und den Aderlaß, das remedium universale der Schulmedizin des Mittelalters bis - das sei hier bemerkt - zum Teil ins 19. Jahrhundert hinein.

Zu überlegen wäre, inwieweit nicht der Gedanke einer Blutzuführung, also Transfusion, immensen geistigen Widerstand des Großteils der Gelehrten und Mediziner hervorrufen mußte und unter anderem die Stagnation der Entwicklung der Transfusionsmedizin im 17. Jahrhundert im Anschluß an die ersten Experimente mit Blutübertragungen erklären könnte.

KEYNES faßt die geistige Auseinandersetzung mit der Blutübertragung folgendermaßen zusammen:

"There were several phases to be gone through:

1. The formulation in men's minds of the idea of introducing other fluids and drugs in solution into the circulation of an animal;
2. The extension of the idea to include the introduction of blood;
3. The preliminary experiments on the circulating blood of animals;
4. The application of the results to the therapeutic use of blood transfusion in man. It was only to be expected that several minds in different countries of Europe should be thinking along parallel lines, and so giving rise to conflicting claims when it came to deciding the question of priorities."

1.2 Zur Frühgeschichte der Bluttransfusion vor Entdeckung des Blutkreislauf

Quellen, die auf Überlegungen zur Bluttransfusion vor Entdeckung des Blutkreislaufs durch W. HARVEY hinweisen, sind

- der Gelehrte GIROLAMO CARDANO (1501 - 1576) in seinem Werk " De rerum varietate Libri XVII " (Basel 1557);
- der Arzt und Naturforscher MAGNUS PEGEL (1547 bis nach 1615), der im " Thesaurus rerum selectarum " (1604), geheimnisvoll " ein ganz besonderes chirurgisches Verfahren " (Zit. nach BUESS), nennt, um " die Eigenschaften etwa von Jünglingen auf einen Greis, diejenigen eines Gesunden auf einen Kranken zu übertragen " (Zit. nach BUESS)
- und der Chemiker und Arzt ANDREAS LIBAVIUS (gestorben 1616), der sich in seiner " Appendix necessaria syntagmatis arcanorum chymicorum " (Frankfurt 1615) unter anderem kritisch mit der Übertragung von Blut beschäftigt und eine Technik beschreibt, wie durch zwei Silberröhrchen Blut von der eröffneten Arterien eines Mannes in die Arterie eines Kranken geleitet werde.

Diese Quellen beweisen zwar nicht, daß Bluttransfusionen praktisch ausgeführt wurden, geben jedoch ein Bild von dem theoretischen Wissen um Bluttransfusionen zu jener Zeit.

1.3. Bluttransfusionen nach Entdeckung des Blutkreislaufs

1.3.1 Transfusionen am Tier

W. HARVEYS experimentelle Demonstration des Blutkreislaufs, veröffentlicht 1628 in " De motu cordis ", lieferte den Grundstein zur Entwicklung der Transfusionsmedizin.

" HARVEY selbst beschrieb 1651 ein Experiment, bei dem er in den Kreislauf eines Gehenkten Wasser durch ein Instrument einbrachte, das eine Röhre darstellte, an dem eine Ochsenblase befestigt war. " (CROMBIE).

Die ersten Schritte in diese Richtung wurden fast parallel sowohl in England als auch in Frankreich unternommen.

In England war es der Theologe FRANCIS POTTER (1594 - 1678), der um 1650 Blut in die Vene eines Tieres injizierte, aber die Versuche angesichts technischer Probleme aufgab.

Erfolgreich hingegen war 1656 die Infusion von Pharmaka in die Vene eines Tieres, vorgenommen vom Engländer CHRISTOPHER WREN (1623 - 1723). Sein Zeitgenosse THOMAS SPRAT bemerkte 1667 in seiner "History of the Royal Society": "he (Dr. WREN) was the first Author of the Noble Anatomical Experiment of Injecting Liquors into the Veins of Animals... . By this Operation Creatures were immediately purg'd, vomited, intoxicated, kill'd, or reviv'd according to the quality of the Liquor injected.

Hence arose many new Experiments, and chiefly that of Transfusing Blood, which the Society has prosecuted in sundry Instances, that will probably end in extraordinary Success ". (Zit.nach KEYNES).

Die erste gelungene Bluttransfusion am Tier führte 1666 der Oxforder Physiologe RICHARD LOWER (1631 - 1691) durch, beschrieben im "Tractatus de corde " (1669), veröffentlicht in den "Philosophical Transactions ".

Seine Technik der arterio-venösen Übertragung wird Vorbild für die späteren Transfusionstechniken sein.

LOWER schreibt in "Tractatus de corde ":

"Wir wollen nun weitergehen zur Frage der Transfusion selbst aus einem Tier in ein anderes. ... Seit mehreren Jahren beschäftigte ich mich wie andere Männer in Oxford damit, zu experimentellen Zwecken verschiedene Flüssigkeiten wie Opiate, Brechmittel und andere Medikamente in die Venen lebender Tiere einzuspritzen. ... Da ich auch von anderen Nährlösungen, auch von Wein und Bier gesehen hatte, daß sie sich mit dem Blut verschiedener Tiere gut vertrugen, wurde ich ermutigt, in Erfahrung zu bringen, ob sich nicht weit eher noch das Blut verschiedener Tiere miteinander verträgen und ohne Gefahr oder Nachteil zusammengebracht werden könnte. Da nun bei Blut, das sich außerhalb des Gefäßes befindet,

trotz allem Schütteln eine Gerinnung eintritt wegen der Veränderung der Mischung und der natürlichen Beschaffenheit (*crasis partium-que textura*), so schien es mir weit passender, das Blut des lebenden und noch atmenden Tieres in ein anderes überzuleiten. ... Zuerst versuchte ich nun mit Röhrchen, die in die Jugularvene des einen Tieres gebracht wurden, das Blut in die Jugularis des anderen Tieres überzuleiten. Aber als wegen der trägen Bewegung des venösen Blutes sofort eine Gerinnung und Verstopfung im Röhrchen eintrat, versuchte ich es auf anderem, sozusagen von der Natur vorgezeichneten Weg, nämlich der Überführung von der Arterie des einen in die Vene des anderen Tieres, bei der der Bereich der naturgemäßen Zirkulation gewissenmaßen über die vorbestimmten Grenzen hinaus erweitert wird. ... Von den zur Verfügung stehenden Hunden wählte ich einen mittelgroßen aus und ließ aus der Vena jugularis so lange Blut ab, bis das anfängliche Geheul verstummte und die beginnenden Krämpfe dessen Erschöpfung anzeigten. Um diesen Blutverlust zu ersetzen, führte ich diesem Hund von einem kräftigen, neben ihm festgebundenen Tier aus der Arteria cervicalis so lange Blut zu, bis dieser Hund durch seine Unruhe zeigte, daß die verloren gegangene Blutmenge beim ersten Hund ersetzt war. Ich band (dem Spenderhund) also die Arterie ab und ließ aus dem Empfänger wiederum Blut ab. Dies wurde solange fortgesetzt, bis von zwei großen Hunden (von denen der kleinere Blut erhalten hatte) überhaupt kein Blut mehr entnommen werden konnte, d.h. der Tod eingetreten war. Indessen sprang jener kleinere Hund, dem mehrmals Blut entnommen und soviel wieder einverbleibt worden war, als sein ganzes Körpergewicht betrug, nach Zunäherung der Jugularis und Loslösung von seinen Fesseln, vom Tisch herunter und begann, wie wenn er die Verletzungen vergessen hätte, bald seinen Herren zu umschmeicheln. Als er sich vom Blut gereinigt hatte, wälzte er sich im Gras und zeigte keine anderen Zeichen von Beeinträchtigung, als wenn er ins Wasser geworfen worden wäre." (LOWER, Zit. nach BUESS).

Das besondere in LOWERS Experimenten liegt darin, daß hier die Grundidee des fast vollständigen Austausches der Blutmenge eines Individuums praktisch vollzogen worden war, was als historisches

Paradigma einer Austauschtransfusion gelten mag.

Ebenfalls 1666 führten EDMUND KING (1629 - 1709) und THOMAS COXE unter variierenden Versuchsbedingungen Experimente durch; Coxé gelang die Überleitung des Bluts von einer Vene zur anderen, KING versuchte die Menge transfundierten Bluts über eine Sekundenuhr zu messen.

Diese Probleme und die Beobachtung, daß Mißerfolge bei Tieren verschiedener Spezies eintraten, mit Symptomen wie Apathie, klonischen Zuckungen und Tod, gab zu Kritik und ersten Überlegungen über die Ursachen Anlaß.

CROMBIE faßt dies folgendermaßen zusammen:

So " sah man sich Grundproblemen gegenüber, welche die gesamte folgende Geschichte des Gegenstandes beherrschten:

1. Die Entwicklung geeigneter Techniken und Geräte,
2. das Gerinnungsproblem,
3. die Reaktionssymptome gegenüber Spenden der gleichen und anderer Arten und die Verwendung der Transfusion, um Blutmangel zu ersetzen ".

1.3.2 Transfusionen am Menschen

" Während bei den englischen Forschern das physiologische Interesse in Vordergrund stand, waren die Pariser Ärzte von Anfang an bestrebt, die neue Erfindung der Therapie nutzbar zu machen ". (BUESS).

Das mehr physiologisch ausgerichtete Interesse der Engländer war ein Diktat der rechtlich eingeschränkteren Lage der Forscher, so daß Transfusionen am Menschen in England erst nach der Erprobung in Frankreich ausgeführt wurden.

J.P. DENYS (gestorben 1704) und P. EMMEREZ (gestorben 1690) praktizierten zunächst Tierversuche mit ähnlichen Ergebnissen wie die englischen Experimentatoren.

Am 15. Juni 1667 führte DENYS die erste Bluttransfusion von einem Lamm auf einen Menschen durch.

Der Patient - oder soll man sagen das Opfer - war ein 15- oder 16-jähriger junger Mann, nach einigen Autoren ein Diener DENYS', der an einem unbeherrschbaren Fieber gelitten haben soll und von rund 20 Aderlässen extrem geschwächt gewesen sei. DENYS entnahm ihm etwa 100 ml Blut und führte ihm ca. die dreifache Menge Lammblut aus der Arteria carotis zu. Außer leichtem Nasenbluten und einen Hitzegefühl im Arm traten keine ernstesten Komplikationen auf, der Krankheitszustand soll sich gebessert haben. " Presently the boy was showing 'a clear and smiling countenance' " (KEYNES).

DENYS führte noch 3 Transfusionen an verschiedenen Personen aus, eine mit Lammblut, die weiteren mit Blut von Kälbern.

Während die zweite Transfusion von ca. 600 ml Lammblut an einem gesunden Freiwilligen mit Erfolg praktiziert worden war, endete der dritte Versuch an einem todkranken Patienten letal.

Am berühmtesten ist die vierte Transfusion, durchgeführt von EMMEREZ unter der Aufsicht von DENYS am 19. und 20. Dezember 1667. Der Patient war ANTOINE MAUROY, der nach Berichten unter geistiger Verwirrtheit gelitten haben soll.

Die am 19. Dezember transfundierte Menge rief nur ein Hitzegefühl im Arm hervor. Das am 20. Dezember übertragene Blut zeigte dramatische Folgen, anfangs Schweißausbruch, Pulsanstieg, heftige Nierenschmerzen. Nach etwa zehn Stunden ließ der Patient schwarzen Urin und hatte starkes Nasenbluten.

Die Symptome verschwanden, der Geisteszustand schien sich zu bessern. Doch als A. MAUROY nach einer dritten Transfusion verstarb, die auf Drängen der Ehefrau des Patienten, trotz großer Vorbehalte von Seiten DENYS und EMMEREZ, von ihnen vorgenommen wurde, erscholl " das Siegesgeschrei der Vertreter der offiziellen Medizin ". (BUESS). Ergebnis dieses Mißerfolgs und der Attacken und Auseinandersetzungen um das therapeutische Für und Wider von Bluttransfusionen war eine Selbstbeschränkung und Verfüng der Pariser Medizinischen Fakultät, durch die Transfusionen gewissermaßen unter Bann gestellt wurden, da Blutübertragungen nur noch von Mitgliedern der Pariser Medizinischen Fakultät und einigen ermächtigten Ärzten durchgeführt werden durften.

Es scheint übrigens ungeklärt, ob A. MAUROY tatsächlich an den

Folgen der Blutübertragung starb, oder ob er nicht von seiner Frau mit Arsen vergiftet worden war.

Der gegen DENYS und EMMEREZ angestrebte Prozeß vor dem Pariser Gerichtshof " Le Châtelet ", endete am 17. April 1668 mit einem Urteil, das DENYS und EMMEREZ zwar von Schuld frei sprach, weiterhin aber verfügte, " daß in Zukunft keine Transfusionen an einem menschlichen Körper ausgeführt werden sollten, außer mit Genehmigung der Ärzte der Pariser Fakultät ". (DENYS, " Philosophical Transactions ", 15. Juni 1668, Zit. nach CROMBIE).

In England fand sechs Monate nach den ersten französischen Menschenversuchen die erste Tierbluttransfusion an dem 32-jährigen ARTHUR COGA am 23. November 1667 statt. Ausführende Ärzte waren LOWER und KING. Die Versuchsperson soll laut der Veröffentlichung des Ergebnisses in den " Philosophical Transactions " von 9. Dezember 1667 keinerlei Nebenwirkungen verspürt und sich in gutem Zustand befunden haben, so daß eine zweite Transfusion am 14. Dezember vorgenommen wurde, die ebenfalls erfolgreich, das heißt ohne schädliche Folgen verlief.

Zu erwähnen wäre vielleicht noch, daß auch in Deutschland und Holland kurzzeitig Experimente in dieser Richtung durchgeführt wurden, wobei besonders der brandenburgische Feldchirurg M.G. PURMANN (1648 - 1721) zu erwähnen wäre, der Blut aus der Arteria carotis eines Lammes in die Cubitalvene eines Menschen überführte.

Es bedarf aber keiner besonderen Betonung, daß nach den Ereignissen in Frankreich und mit dem Widerstand der Vertreter der offiziellen Medizin jede weitere therapeutisch-experimentelle Praxis von Blutübertragungen für die nächsten 150 Jahre paralysiert wurde.

1.4 Stagnation der Entwicklung im 17. und 18. Jahrhundert

Im folgenden Jahrhundert der Aufklärung und Naturphilosophie bewegte sich die Auseinandersetzung mit dem Thema Bluttransfusion auf eher theoretischen oder spekulativen Bahnen, zum kleinen Teil nur in systematischen Experimenten auf Laboratoriumsebene.

Zu nennen wären Wissenschaftler wie A.V. HALLER, der Begründer der systematischen Physiologie, J. HUNTER (1728 - 1793) und sein Schüler W. HEWSON (1739 - 1774), der die Phasen der Blutgerinnung unter variierenden Versuchsbedingungen beschrieb.

HUNTER beobachtete z.B., daß Glaubersalz die Blutgerinnung hemmt. Aus Tierversuchen schien es ihm evident, daß das Blut verschiedener Tierarten gleich sei und die roten Blutkörperchen, da bei einigen niederen Tierklassen nicht vorhanden, eine sekundäre Rolle spielten.

HEWSON beschreibt in seiner Abhandlung (1771), daß das Schlagen des Bluts die Gerinnung hemmt.

Rezipiert wurden diese Gedanken und die zum Teil spekulativen Folgerungen, etwa die, daß ein Lebensprinzip im Blut sich äußere und es vermöge, " den Organismus zu erfrischen, zu ernähren und zu bilden ", (Zit. nach BUESS) sowohl von der romantischen Medizin (H. SCHULTZ-SCHULTZENSTEIN, 1798 - 1871) als auch von der eher analytisch orientierten Medizin (J.F. DIEFFENBACH, 1792 - 1847), der zum Beispiel von einer Bluttransfusion positive Effekte auf eine Patientin mit " Erotomanie " durch Beunruhigung des Nervensystems erwartete .

Als ein weiterer Ausdruck der spekulativen Auseinandersetzung mit Bluttransfusionen findet sich in E. DARWINS " Zoomanien " (1794) der Vorschlag, eitriges Fieber und Ösophaguskarzinom mit Blutübertragung zu therapieren.

1.5 Neuere Geschichte der Bluttransfusion

1.5.1 Bluttransfusion im 19. Jahrhundert

1.5.1.1 Erste Transfusionen von Mensch zu Mensch

Pionier der praktisch-therapeutischen Bluttransfusion im 19. Jahrhundert ist der Engländer J. BLUNDELL (1790 - 1877). Als Gynäkologe und Geburtshelfer war er konfrontiert mit seiner ärztlichen Ohnmacht angesichts der schweren postpartalen uterinen Blutungen, denen neben dem Kindbettfieber viele Frauen erlagen.

BLUNDELL führte zunächst Experimente an Hunden durch, bei denen er sich auf Beobachtungen LEACOCK'S aus Barbados stützte, daß fast bis zum Tod ausgeblutete Hunde durch Transfusion von Blut eines anderen Hundes wieder belebt werden können, nicht aber durch artfremdes Blut, zum Beispiel dem eines Schafes.

" These experiments sounded the warning against the transfusion of animal blood into human veins, and first established the modern doctrine of incompatibility of the blood of different species".
(KEYNES).

Aus seinen Versuchen folgerte BLUNDELL:

" Das Blut behält trotz der Passage durch die Spritze seine lebenspendenden Eigenschaften, das venöse Blut ist dem arteriellen ungefähr gleichwertig, der Einschluß von Luft bis zu einer Menge von 20 ccm ist ohne Schaden für das Tier; um den Tod nach einem Blutverlust zu verhüten, genügt eine geringere Menge als die verlorengegangene. Da das Blut einer fremden Tierart nicht ohne Schädigung ertragen wird, darf dem Menschen kein anderes als menschliches Blut transfundiert werden, es sei denn, man finde <<anderes, für die Gefäße gleichermaßen adäquates>> Blut " .
(Zit. nach BUESS).

Als historisches Datum der ersten Bluttransfusion von Mensch zu Mensch mag der 22. Dezember 1818 gelten. Der Patient, tödlich entkräftet wahrscheinlich aufgrund eines Verschlusses des Magen-

ausgangs, starb 56 Stunden nach der Transfusion.

Von der technischen Seite her ist es interessant, daß BLUNDELL " ein trichterförmiges Gerät " benutzte, " einen Transfusionsstuhl mit Gravitator, der mittels eines Zweiwegehahns und einer Spritze eine exakte Dosierung erlaubte ". (MÜLLER).

Er erfand gewissermaßen den Prototyp der modernen Spritze und in späteren Versuchen das Prinzip des Mehrwegehahns.

Von 9 weiteren Menschenbluttransfusionen, vor allem bei schweren uterinen, meist postpartalen Hämorrhagien verliefen fünf Versuche erfolgreich. BLUNDELL'S Veröffentlichungen " Researches physiological and pathological " (London 1824) und " Principles and Practice of obstetricy " (London 1834) lenkten das wissenschaftliche Interesse wieder auf die Bluttransfusion und die mit ihr verbundenen Probleme.

1.5.1.2 Laboratoriumsuntersuchungen, 1820 - 1875

Die ersten systematischen Untersuchungen über das Blut und seine Zusammensetzung wurden von J.L. PREVOST d. ÄLT (1790 - 1850) und seinem Mitarbeiter J.B. DUMAS (1800 - 1884) in Genf geführt, veröffentlicht in ihrer Studie " Examen du sang et de son action dans les divers phénomènes de la vie " (1821).

Ausgehend von Versuchen X. BICHAT'S (1771 - 1802) mit der Transfusion von arteriellem und venösem Blut und den Analysen der Chemiker A.A. PARMENTIER (1737 - 1813) und N. DEYEUX (1753 - 1837) von Fibrin als Gerinnungssubstanz und der stofflichen Zusammensetzung des Bluts (Zusammenhang zwischen Blutfarbe und Eisengehalt, Nachweis von Schwefel im Serum, Gasstoffwechsel im Blut)(BUESS), beobachteten PREVOST und DUMAS mikroskopisch die unterschiedliche Größe der Erythrozyten, mit der sie dann den letalen Verlauf von Transfusionsversuchen zwischen verschiedenen Tierarten zu erklären versuchten. Die " agglomeration des globules " sei bei der Stagnation des Bluts das Substrat der Blutgerinnung. Weiterhin infundierten sie mit Erfolg durch Schlagen defibriniertes Blut bei Tieren.

Trotz der Beobachtung, daß die Transfusion artgleichen Bluts am

Tier reanimierend wirkte, warnten PREVOST und DUMAS vor einer Anwendung am Menschen, solange das Wissen über dies noch rudimentär sei.

In der Folgezeit konzentrierte sich die theoretische Auseinandersetzung auf die Frage der Defibrination des Bluts und der Übertragung von faserstofffreiem Blut.

L.W. BISCHHOFF (1807 - 1882) beschreibt in seinen "Beiträgen zur Lehre von dem Blute und der Transfusion desselben" (Müller's Archiv 1835) seine Versuche, in denen fibrinhaltiges und defibriertes Blut von Säugetieren in Vögel infundiert wurde, mit dem Ergebnis, daß bei nicht defibriniertem Blut die Tiere starben, und daß die Erthrozyten, jedoch nur der gleichen Tierart, eine positive Wirkung zeigten.

Einen kontroversen Standpunkt vertrat der Physiologe F. MAGENDIE (1783 - 1855), eine zeitgenössische Autorität auf diesem Gebiet, der den letalen Ausgang von artungleicher Bluttransfusion beim Tier damit erklärte, daß mit der Defibrination sich die Viskosität des Bluts verändere und ein Mißverhältnis zwischen Kapillargröße und roten Blutkörperchen resultiere.

Als schlagendes Argument gegen die Defibrination und für das Fibrin als einen für die Blutzirkulation unabdinglichen Stoff, wertete MAGENDIE seine Beobachtung, daß nach Transfusionen defibrinierten Bluts Blutaustritte in verschiedene Organe, besonders die Lunge erfolgten.

Einen weiteren Erkenntnisfortschritt stellen Untersuchungen aus der Schule von J. MÜLLER (1801 - 1858) und auf französischen Gebiet CH.-E. BROWN-SEQUARD'S (1817 - 1894) dar, der nachweisen konnte, daß Säugererythrozyten beim Vogel mehr als einen Monat überleben und Kapillaren passierten. Er führte Transfusionen mit O₂- und CO₂-reichem Blut aus und stellte fest, daß die Übertragung von CO₂-reichem Blut weit schlechtere Ergebnisse zur Folge hatte.

Eine ausführliche Schilderung verdient der dänische Physiologe und Pathologe P.L. PANUM (1820 - 1885). In seinen "Experimentellen

Untersuchungen über die Transfusion ... in theoretischer und praktischer Beziehung " (1863) hält er die Transfusion von faserstofffreiem artgleichem Blut auf Grund der Neuproduktion von Fibrin für ungefährlich.

Als ein Paradigma der Austauschtransfusion mögen seine Experimente gelten, in denen er " bis auf 3 Promille das Empfängerblut durch fremdes defibriniertes Blut derselben Tierart ersetzte, 'ohne daß durch die normalen Functionen des Organismus ... gestört ' worden wären " (BUESS).

Wichtig waren PANUM'S Beobachtungen, daß die gespendeten Erythrozyten die Funktion der entnommenen vollständig übernahmen, artfremdes Blut hingegen der Hämolyse anheimfiel und " in aufgelöstem Zustand wieder durch den Harn und Darm, sowie in das Parenchym und in die serösen Höhlen des Körpers " eliminiert werde (PANUM, Zit. nach BUESS).

Außer auf das Problem der Hämolyse - PANUM übte heftige Kritik an Tierbluttransfusionen auf den Menschen - wies er auf eine " Conservationsmethode " von Blut hin : der Eiskühlung von gequirtem Blut, das vor dem technischen Einsatz wieder auf Körpertemperatur erwärmt wurde, und deren möglicher Verwendung in der Militärchirurgie.

Wie stark PANUM'S Gedanken noch von der Vorstellung von der Notwendigkeit des Aderlasses geprägt waren zeigt seine Warnung vor dem Überfüllen des Kreislaufsystems und die Empfehlung , zunächst zur Ader zu lassen.

Dennoch : Hauptindikation für Bluttransfusionen, nämlich Menschenbluttransfusionen an Menschen, war für PANUM der schwere akute Blutverlust, Hauptgefahr waren Embolien durch Gerinnsel, weniger die Luftembolie und die lokale Phlebitis.

1.5.1.3 Praktische klinische Anwendung

Zwei statistische Dokumentationen geben Einblick in die Häufigkeit von Bluttransfusionen:

- die Monographie des französischen Arztes P.-C. ORÉ (1828 - 1889),

- verfaßt in der Intention, tierische Vollbluttransfusionen auf den Menschen zu verteidigen: er stellt tabellarisch 154 Transfusionen am Tier und 381 Transfusionen am Menschen dar, ohne Differenzierung der Übertragung von Tier- oder Menschenblut,
- die Statistik des Physiologen L. LANDOIS (1837 - 1902) in " Transfusion des Bluts " (Leipzig 1875): er beschreibt bis Ende 1874 347 Transfusionen mit menschlichen und 129 mit tierischem Blut (L. von BELINA SWIONTKOWSKI, eine weniger verlässliche Quelle, erwähnt dagegen 155 Transfusionen am Menschen bis 1869).

1.5.1.3.1 Technische Einzelheiten

Kurz zu technischen Details:

Man favorisierte wegen leichterer Durchführbarkeit die indirekte Transfusionsmethode : entnommenes, meist venöses, defibriniertes Blut oder Vollblut wurde über die Vene wieder zugeführt.

Die direkte Transfusionsmethode, technisch schwieriger zu handhaben, rangierte als die optimale Methode : kurzer Weg, kein Kontakt mit der Luft, keine Abkühlung und Verschmutzung des Bluts; arterio-venös, von Vene zu Vene, Arterie zu Arterie, venoarteriös.

Eine Zeitlang, fast eine Modeerscheinung, wurden von einer bestimmten Gruppe von Ärzten Lammbluttransfusionen von der Arteria carotis des Tieres in eine Armvene des Patienten praktiziert .

Zur zeitgenössischen Diskussion über die zuzuführende Blutmenge, Temperatur des transfundierten Bluts, Verhütung der Gerinnung vergleiche SCHORR.

Mit der technischen Weiterentwicklung der Apparatur verbinden sich Namen wie :

- J.A. AVELING (1828 - 1892), der in Anschluß an BLUNDELL ein Transfusionsgerät mit einem dazwischen geschalteten Gummiballon (1865) entwickelte;

- LE NOËL (1874), mit einem Apparat bestehend aus einem auf einer Rolle aufgewickelten Schlauch mit Blut, der bei Drehung der Rolle das Blut via Empfänger ausdrückte, und einer Skala zur Mengenmessung,
- RICHARDSON (1856), dessen Gerät fast modern anmutet: der Blutstau wird durch einen Gummiballon am Schlauch intensiviert und der Lufteintritt durch einen Schwimmer verhindert,
- H. HELMHOLTZ und B.v. SWIONTKOWSKI (1868). Durch eine "Luftkompressionspumpe" wird ein Überdruck erzeugt, das Gerät durch einen Wollüberzug warmgehalten,
- J. CASSE (1874) : bei gleichem Grundgedanken entwickelte er zusätzlich eine handliche Einstichkanüle mit Griff, Vorbild für spätere Instrumente.

Die Weiterentwicklung der Gefäßnaht besonders durch A. CARREL (1873 - 1944) und CRILLE förderten die Nutzung der arteriovenösen Transfusion.

1.5.1.3.2 Menschenbluttransfusionen

1.5.1.3.2.1 Anwendung in der Geburtshilfe

Man mag den Zeitraum von 1870 - 1874 als die Blütezeit der Bluttransfusion bezeichnen, wenn man im Auge behält, daß nach LANDOIS nur 43,2 %, nach ORÉ 64,8 % der Blutübertragungen nicht tödlich und mit der "Heilung" des Patienten verliefen.

Der Begriff "Heilung" legitimierte andererseits sich besonders durch den therapeutischen Einsatz der Bluttransfusionen in der Geburtshilfe, wo nach LANDOIS 58,3% und nach ORÉ 65,8% der Frauen mit schweren Blutverlusten gerettet werden konnten.

Die ersten erfolgreichen indirekten Transfusionen bei Wöchnerinnen mit schweren Blutverlusten erfolgten 1830/34 in der Klinik des Geburtshelfers H.F.KILIAN (1800-1863).

Ein Mitarbeiter KILIAN'S, M.SCHILTZ, scheint als erster in der Praxis Salzlösungen (Natrium- und Kalium-citricum, Kalium carbonicum),

die zum Teil heute noch gebräuchlich sind, zur Ungerinnbarmachung des Bluts zugesetzt zu haben, wobei er jedoch dem Vollblut Präferenz gab.

Die positive Wirkung der Bluttransfusion erklärte man sich mit der Reizung der Wände von Herz und Gefäßen.

Zwei Abhandlungen die für die Rezeption des Gedankens der Bluttransfusion wichtig sind, sollten hier erwähnt werden:

- " Über die Transfusion bei Blutungen Neuentbundener " (Berlin 1859) des Berliner Geburtshelfers E.A. MARTIN (1809 - 1875).

MARTIN beschreibt die spektakuläre Rettung einer Frau mit schweren Blutverlusten bei Placenta praevia am 20.5.1857 - durch die Spende eigenen Bluts übrigens - und propagiert einen breiteren therapeutischen Einsatz.

Die positive Wirkung der Bluttransfusion erklärt sich MARTIN mit der obengenannten Reizwirkung und erst sekundär mit der Substitution des Blutverlusts.

Wirksam seien vor allem die Erythrozyten, weniger das Serum , besonders in Transfusionen von kleinen Quanten Bluts, unbedingte Voraussetzung gesundes Spenderblut; gerinnungsverhütende Zusätze seien nicht erforderlich.

- Die Untersuchungen (1869) des englischen Geburtshelfers J.B.HICKS (1823 - 1897); seine 10 Transfusion verliefen ohne Ausnahme erfolglos. Bedeutsam jedoch waren seine Ansätze, die Menge des Salzes zur Gerinnungsverhütung zu berechnen. In Zusammenarbeit mit dem Physiologen F.W. PAVY (1829 - 1911) warnte er vor dem Gebrauch bestimmter antikoagulativer Substanzen (Carbonate, Bicarbonate, Nitrate) und empfahl eine 15 %-ige Lösung von Natriumphosphat, die nach heutigem Kenntnisstand zu hoch konzentriert war. Vielleicht resultierten unter anderem deshalb so schlechte Ergebnisse aus HICK'S Versuchen.

Seine Zeitgenossen reagierten nur zum Teil mit positiver Aufnahme der Ideen, vor allem aber mit vorsichtiger Distanz oder strikter Ablehnung; sie fand ihren pointiertesten Ausdruck in der

" Leichenrede " der Bluttransfusion, gehalten von dem Chirurgen E. BERGMANN (1836 - 1907) auf dem Stiftungstag der militärärztlichen Bildungsanstalten in Berlin 1883; die scharfe Kritik stützte sich nicht zuletzt auf die relativen hohen Todesziffern (vgl. Statistiken LANDOIS und ORÉS) bei Bluttransfusionen.

1.5.1.3.2.2 Anwendung bei kindlicher Asphyxie

Als weiterer Indikationsbereich neben der Geburtshilfe bot sich die Asphyxie bei Neugeborenen an.

DIEFFENBACH transfundierte 1830 einem durch Sectio entbundenen, asphyktischen Kind 60 gr. väterliches Blut, ohne das Kind wiederbeleben zu können.

Ähnlich erfolglos verliefen parallel an anderen Kliniken angestellte Versuche.

1.5.1.3.2.3 Anwendung bei Vergiftungen

Der Internist TH. JÜRGENSEN (1840 - 1907) behandelte 1870 Vergiftungen durch Kohlenoxyd und Phosphor mit Bluttransfusionen.

Nach einem initialen Aderlaß von ca. 440 ccm infundierte er dem Patienten mit der Kohlenoxydvergiftung etwa die gleiche Menge defibrinierten Spenderbluts, mit dem Ergebnis, daß der komatöse Patient sein Bewußtsein wiedererlangte und gesundete.

Interessant ist, daß sich hier das Prinzip der Austauschtransfusion schon andeutet.

Ähnlich positiv verlief die Transfusion von 580 ccm defibrinierten Bluts an den Patienten mit Phosphorvergiftung.

Weitere Erfolge bei der Behandlung von Kohlenoxydvergiftungen berichten 1870 Autoren wie HUETER, MARTIN, LEHMANN.

Außer bei Vergiftungen mit Kohlenoxyd und Phosphor galt die Transfusion indiziert bei Intoxikationen mit Leuchtgas, Schwefelwasser-säure, Chloroform, Äther, Chloralhydrat, Opium, Amoniak, Nitro-benzol, Strychnin, Atropin u.a.m. (vg. SCHORR, S. 69).

1.5.1.3.2.4 Weitere Anwendungsgebiete

Der englische Arzt S. LANE schildert in " The Lancet " die Heilung eines elfjährigen Jungen mit " konstitutioneller Hämorrhagie ", wahrscheinlich einer Hämophilie nach moderner Terminologie; ihm wurden 160 ccm Vollblut zugeführt, mit dem Ergebnis, daß die Blutung, die seit einer Schieloperation bestand, sistierte. Unschwer läßt sich vom heutigen Standpunkt aus die Heilung mit der Zuführung von Gerinnungsfaktoren erklären.

Man versuchte ein großes Spektrum von Krankheiten mit Bluttransfusionen therapeutisch zu beeinflussen: chronische und perniziöse Anämie, Leukämien, Skorbut, Rachitis, allgemeine Schwächezustände, Infektionskrankheiten wie Malaria, Pyaemie, Septikämie, Tetanus, Typhus, Cholera, Tollwut, Tuberkulose. Magen-Darm-Krankheiten, Hitzschlag, Verbrennungen, toxische Zuständen wie Urämie, Eklampsie, nicht zuletzt die Geisteskrankheiten (M. SCHORR, S. 68 - 69).

1.5.1.3.3 Tierbluttransfusionen

BUESS rechnet die Tierbluttransfusionen zu " den eigenartigsten Phänomenen " der Medizin des 19. Jahrhunderts, von ihren Vertretern mit besonderem Pathos und Enthusiasmus verteidigt.

Vor allem F. GESELLIUS (" Die Transfusion des Bluts ", Petersburg und Leipzig 1873), der bei 19 Tierbluttransfusionen an Patienten von 17 Erfolgen spricht, erklärt die Übertragung von defibriniertem Blut für ungefährlich.

Intensive therapeutische Anwendung von Lammbluttransfusionen, besonders bei der Tuberkulose, betrieb O. HASSE (1837 - 1898).

Nach eigenen Angaben soll er 1874 200 Tierbluttransfusionen zum großen Teil erfolgreich praktiziert haben.

Der heftige Kritiker dieser Methode, LANDOIS, berichtet, daß 62 von 129 solchermaßen behandelten Patienten starben, wobei er aber nicht nur HASSES Patienten erfaßt.

Unverträglichkeitserscheinungen wie Tachykardie, Schweißausbruch, Dyspnoe, Nierenschmerzen, Erbrechen, Ohnmacht, hohes Fieber wurden

zwar aufgezeichnet, aber in ihrer Bedeutung und Gefährlichkeit von Verteidigern der Tierbluttransfusion verkannt.

Der österreichische Heeresarzt I. NEUDÖRFER, auch GESELLIUS und J.F. ECKERT empfehlen, Schafe als lebendes Blutreservoir im Krieg mitzuführen.

Wegen organisatorisch-technischer Schwierigkeiten wurde von Transfusionen am Schlachtfeld kaum Gebrauch gemacht.

Weiterhin betrieben O. HEYFELDER (1828 - 1878) und der schon skeptischere F. SANDER (1833 - 1878) Tierblutübertragungen; trotz auftretender Hämaturien und SANDERS Vermutung, daß die Hämaturie die Niere schädigen könne, blieben weitergehende Überlegungen bei diesen Ärzten seltsam ausgespart.

Die Tierbluttransfusion geriet im folgenden in der wissenschaftlichen Diskussion zunehmend in Mißkredit.

1.5.2 Fortschritte der Physiologie und Hämatologie

" Wohl gibt es hin und wieder noch Ärzte, welche Menschenbluttransfusionen anwenden, aber die Transfusion von Tierblut ... ist fast gänzlich verlassen worden ". (A. BIER (1861 - 1949) Zit. nach BUESS).

Nach dem therapeutischen Boom, der bis in die achtziger Jahre des 19. Jahrhunderts reichte, wurde es recht still um die Transfusion, sei es von Tierblut oder Menschenblut.

Legitime Indikation schienen im Notfall noch die lebensbedrohlichen Blutungen und Vergiftungen. (nach W. HEINICKE, 1885).

Verständlich wird die skeptische Haltung der Ärzte vor dem Hintergrund der fehlenden Antiseptik und der unvollkommenen Apparatur. Auf theoretischem Gebiet, besonders unter Verwendung von Ergebnissen der experimentellen Kreislaufphysiologie und der Hämatologie hatte sich ein bemerkenswerter Erkenntnisfortschritt entwickelt. Der Student A. CREITE unter Leitung von G. MEISSNER (1829 - 1903) beschrieb 1869 nicht nur das Phänomen des Hämolyse durch artfremdes Serum, was PANUM schon festgehalten hatte, sondern auch

die Agglutination von Kaninchenblutkörpern bei Zugabe von Hammelserum bzw. artfremdem Serum.

LANDOIS und EULENBURG ermitteln aus ihren Untersuchungen 1865, daß die Erythrozyten durch Defibrinieren nicht geschädigt werden, daß der Verwandtschaftsgrad der Tierspezies mit der Stärke der Hämolyse korreliert.

Besonderes Augenmerk erfuhren die Unverträglichkeitsreaktionen wie z.B. Embolien in den Empfängerorganen oder die Hämaturie:

Kontrovers verhält sich der Standpunkt des Physiologen ORÉ (1876): er postulierte die Identität artfremden Bluts und führte die Komplikationen auf die Überfüllung des Organismus zurück, ähnlich wie E. PONFICK (1844 - 1913), der sie mit zu schnellem Injizieren erklärte. Er betonte die Rolle der Nierenschädigung.

In den physiologischen Experimenten 1873 von J. WORM-MÜLLER (1834 - 1889) unter Leitung von C. LUDWIG wurde die Blutdruckregulation und die Adaptationsfähigkeit der Gefäße und die zugrunde liegenden Mechanismen untersucht.

Der Franzose G. HAYM (1841 - 1933) verglich in Untersuchungen anhand der Veränderungen von Anzahl und Form von Erythrozyten die Effektivität von Vollblut und defibriniertem Blut, bei Annahme, daß die Lebensdauer von Erythrozyten in Vollblut länger sei.

Die Theorie A. SCHMIDTS (1831 - 1894) von 3 Gerinnungssubstanzen im Blut, fibrinogener Substanz, spezifisches Ferment, Fibrinferment oder Thrombin und seine Annahme, daß artfremde Blutkörperchen durch Zerfall intravasale Gerinnung und Thrombosierung auslösen, stellt einen großen Fortschritt dar, ebenso der Nachweis G. BIZZAZEROS (1846 - 1901), daß beim Zerfall der Blutplättchen eine fibrinaktivierender Stoff entsteht.

In der zeitgenössischen wissenschaftlichen Diskussion nahm die Theorie A. KÖHLERS von der " Fermentintoxikation " breiten Raum ein. Bei der Lyse von Blutzellen in defibriniertem Blut entstünden

Gerinnungsfermente und fibroplastische = zymoplastische Substanzen, die kapillare Thrombosierungen (SCHORR, S. 54), also extensive Blutgerinnselbildung zur Folge hätten.

Ähnliche Beobachtungen stellten B. NAUYM und F. FRANKEN an.

Daß Blut in vaselinbeschichteten Glasgefäßen nicht gerinnt, ergaben die Experimente des Wiener E. FREUND 1886.

Mit Blutegelextrakt versuchten E. SCHULTZE 1891 und LANDOIS die Blutgerinnung zu verhindern.

ARTHUS und PAGES (1890) verwendeten Natriumoxalat zu diesem Zweck mit positivem Ergebnis im Tierexperiment, LANDOIS und E. MOLLIEN (1893) hingegen eine 5 %-ige Natriumoxalatlösung in physiologischer Kochsalzlösung.

Eine besondere Erwähnung verdient der amerikanische Chirurg G.W. CRILLE (1864 - 1943), " Hemorrhage und Transfusion ", New York, London.

Hier beginnt sich die Dominanz der amerikanischen Forschung in der zukünftigen Forschung schon abzuzeichnen.

Seine Innovationen, die Methode der längs - zu - längs Anastomose der Arterie des Spenders und der Vene des Empfängers, seine Erkenntnis der unterschiedlichen Wertigkeit von Transfusion und Infusion bei Blutungen, Schock, malignen Tumoren und seine Darstellung der Zusammenhänge von Blutung und Schock stellen die letzten Höhepunkte der vorserologischen Forschung dar.

in 4.^{to} tom. I page 448.
in 8.^{to} tom. II page 336.

Pl. XL.



Abb. 1 : Historische Darstellungen technischer Details von Bluttransfusionen aus dem 17. Jahrhundert
aus : G. A. MERKLINUS, De ortu et occasu transfusions sanguinis



Abb. 2 : Die direkte Lammbhuttransfusion nach O. HASSE (1837-1898)
aus : ROUSSEL, Leçons sur la transfusion directe du sang,
Paris 1885

2. GESCHICHTE UND ENTWICKLUNG NACH LANDSTEINER - SEROLOGISCHE ÄRA

2.1 Bluttransfusion

Erst die Entdeckung der menschlichen Blutgruppen und der spezifischen Isoagglutinine erlaubte den kalkulierten und theoretisch fundierten Einsatz von Bluttransfusionen.

Bedeutende Vorarbeiten sind die Erkenntnisse besonders der Bakteriologen M. GRUBER (1853 - 1927), G.-F.-I. WIDAL (1862 - 1929) und Mitarbeiter, die die Agglutination von Typhusbazillen durch das Serum typhöser Patienten beschrieben (1896), und S.G. SHATTOKS (1852 - 1924), der 1899 vor der Londoner Pathologischen Gesellschaft über die Verklumpung der Chromozyten bei akuter Pneumonie und gewissen anderen Krankheiten und die Bedeutung der Speckhaut (BUESS) referierte. Besonderes Augenmerk legte SHATTOK auf die bakteriellen Agglutinationserscheinungen, beobachtet bei Krankheiten wie Typhus, Erysipel, akuten Gelenkrheumatismus, wobei er den Phänomen der Agglutination pathologischen Charakter zuschrieb.

Daß die gemischten Seren gesunder Individuen Agglutinationsreaktionen zeigen könnten, verifizierte erst K. LANDSTEINER (1868 - 1943) in biochemischen Experimentenreihen mit tierischen Seren und Lymphen (LANDSTEINER, 1900).

Aus Versuchen mit 12 menschlichen Probanden isolierte er 3 unterschiedliche Isoagglutinine entsprechend den Blutgruppen A, B, 0 und vermochte damit " die wechselnden Folgen therapeutischer Menschenbluttransfusionen zu erklären " (LANDSTEINER, 1901).

1902 vervollständigten A.V. DECASTELLO und A. STURLI den theoretischen Kenntnisstand um die vierte Blutgruppe AB, charakterisiert durch ein " Fehlen der Isoagglutinine " und eine besondere " Unempfindlichkeit der Erythrozyten " (BUESS).

A.A. EPSTEIN und R. OTTENBERG aus New York entwickelten eine Labor-

methode zum Nachweis der Hämolyse und Agglutinine (Glaskanülen-methode) und forderten eine obligate serologische Prüfung des Bluts auf Hämolyse- und Agglutinationsfähigkeit.

W. SCHULTZ in Berlin konnte zeigen, daß nach Vorprüfung des gespendeten Bluts Unverträglichkeitsreaktionen wie Kollaps mit " tiefer Blässe, Bewußtseinsverlust, maximale Erweiterung der Pupillen und vorübergehendem Aussetzen der Atmung" (SCHULTZ, 1910), Schüttelfrost, Ödeme u.a.m. auf ein Minimum zu reduzieren waren. Erst 1911 jedoch wurde diese Forderung von einer breiteren Basis von Pathologen mit Nachdruck vertreten.

OTTENBERG bereicherte zusammen mit LIBMANN die Transfusionstechnik um diagnostische Methoden und Neuerungen wie Wassermann-Reaktion, immunisiertes Spenderblut, Blutkonserve (OTTENBERG 1913).

LIBMANN (1917) lieferte eine gründliche, theoretisch fundierte Darstellung der Indikation zur Bluttransfusion, MC CLURE und DUNN in Baltimore eine Statistik über 150 Transfusionen, mit dem Ergebnis, daß trotz serologischer Vorprüfungen Unverträglichkeitsreaktionen auftraten, bei acht Transfundierten hämolytische, bei sechs Patienten agglutinierende Reaktionen.

Ein Patient verstarb, 16 Patienten zeigten negative Folgen.

Indifferent war die Transfusion bei 56 Kranken, positiv bei 42, für 10 Menschen erwies sich die Transfusion als lebensrettend.

Erwähnenswert ist vielleicht, daß Bluttransfusionen im 1. Weltkrieg kaum genutzt wurden, vor allem angesichts technischer Probleme; eine ausführlichere Beschreibung der Anwendung bei den verschiedenen kriegführenden Staaten findet sich bei BUESS (1956).

Bedingungen für einen umgreifenden therapeutischen Einsatz waren die industrielle Produktion von Testseren zur Bestimmung der Blutgruppen nach MORITSCH und NEUMÜLLER (1927), zum ersten Mal 1925 in Wien, weiterhin die standardmäßige Verwendung von Natriumzitrat zur Verhütung der Blutgerinnung seit 1914 (AGOTE, HUSTIN, LEWISOHN, WEILL), die Möglichkeit, Blut für den Einsatz in der indirekten Transfusion zu konservieren, und nicht zuletzt die Infektionsprophylaxe.

Im Vorgriff sei erwähnt, daß mit der Entdeckung des Rhesussystems

1940 durch LANDSTEINER und WIENER und zusätzlicher Blutgruppenfaktoren in jüngerer Zeit, auf die weiter unten noch eingegangen werden soll, das Wissen um die Methoden und Gefahren der Bluttransfusion eine Ausweitung erfahren hat, die eine unkritische und extensive Nutzung des Verfahrens der Bluttransfusion in einem neuen Licht erscheinen läßt und eine Weiterentwicklung alternativer Möglichkeiten, wie Blutersatzstoffe , Plasmeexpander rechtfertigt.

2.2 Blutaustauschtransfusion

Während die Indikationsbereiche der Bluttransfusion vor allem die Substitution von großen Blutverlusten, zum Beispiel bei Verletzungen oder Operationen, zur Verhütung des Blutungsschocks umfaßten, eröffneten sich für die Blutaustauschtransfusion spezielle Anwendungsgebiete, deren historische Erstversuche im vorangegangenen Kapitel, von LOWER über JÜRGENSEN und LANE im 19. Jahrhundert, vorgestellt wurden.

OCKLITZ und SCHMITZ (1950) versuchen die Austauschtransfusion (AT) zu definieren und ihre Indikationsstellungen abzuleiten :

" Die AT stellt der Versuch einer Homoiotransplantation eines ganzen lebenswichtigen Organs dar, wenn sie auch, ..., nur die Möglichkeit einer temporären Substitution bietet. Sie steht damit in einem gewissen Gegensatz zur einfachen Transfusion, mit der man auch heute noch mehrere Teilfunktionen des Bluts im weitesten Sinne komplettieren will, wenn man von Gedanken der Umstimmung absieht ...

Dieser Versuch, durch die AT ein krankes Organ zu ersetzen, ist also ein wesentlich größerer Eingriff in den Gesamtorganismus.

So ergibt sich gedanklich eine Reihe von den Blutkrankheiten, nämlich den Leukosen, Anämien und Thrombopathien, zu den Erythroblastosen und schließlich den Erkrankungen, die ausgelöst werden durch Stoffwechsel-, Bakterien- oder sonst organische bzw. anorganische Gifte ".

Die erste, in der Literatur belegte Austauschtransfusion in diesem Jahrhundert scheint der Kanadier ROBERTSON (1921, 1924) durchgeführt

zu haben.

1916, während des 1. Weltkriegs, rettete er 2 Soldaten mit Kohlenmonoxidvergiftung durch Austauschtransfusionen das Leben, geleitet von dem Gedanken, das vergiftete Blut durch Aderlaß zunächst aus dem Kreislauf zu eliminieren, um danach den Verlust mit Spenderblut zu ersetzen.

Im Anschluß fand die Austauschtransfusion auch bei anderen Vergiftungen, " Toxikämien " Verwendung (GRAHAM, TISDALL, 1922).

ROBERTSON setzte allein bis 1924 501 Austauschtransfusion am Kinderspital in Toronto ein : bei Verbrennungen, wobei die Todesrate von 100 auf 50 % gedrückt werden konnte, bei Infektionen mit Erysipel und toxischem Scharlach, deren Letalität von 56 % ohne Einsatz der Austauschtransfusion auf 24 %, bei " akuten intestinalen Intoxikationen " von 66 % auf 42 % gesenkt werden konnte.

2 Kinder mit einer Sepsis durch beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe B genasen , 2 Kinder mit Sepsis durch Staphylococcus aureus überlebten die Austauschtransfusion nicht, ein " etwas enttäuschendes " Ergebnis für ROBERTSON (BELOHRADSKY, 1981).

HART beschreibt 1925, daß J.C. MC DONALD in Toronto 1924 einem Neugeborenen mit fetaler Erythroblastose mit der Austauschtransfusion das Leben rettete, allerdings ohne des Wissen um die Rh-Inkompatibilität zwischen Mutter und Kind als Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung, gewissermaßen intuitiv; " it seemed as though the condition (jaundice) must be due to some toxin circulating in the blood. Both the parents and I felt that if something drastic was not done at once the child was certainly going to die as the 6 other babies had done. It was decided to do an exsanguination transfusion, in the hope of removing a sufficient amount of toxin to prevent the progress of disease, " (HART, 1925)

Während 300 ml kindliches Blut aus dem Sinus longitudinalis entnommen wurden, transfundierten HART und MC DONALD gleichzeitig 335 ml Spenderblut in die linke Vena saphena.

Der schwere Ikterus des Neugeborenen verschwand, es gesundete.

Scheinbar hatten die Ärzte das Glück, an einen Rh-negativen Spender

geraten zu sein.

Doch wurden im Laufe der 20-er und 30-er Jahre selten Austauschtransfusionen durchgeführt, in der Literatur finden sich wenige Darstellungen von Austauschtransfusionen bei Sepsis und Intoxikation (CROSS, 1924), über Aderlaß vor der Transfusion bei Kreislaufschwäche (ROHMER und TASSOVATZ, 1935), bei Bronchiolitis und Peritonitis (TASSOVATZ, 1938, 1939) und vor allem bei Toxikämien nach Verbrennungen (FRASER, 1947).

Aus den 40-er Jahren stammen beeindruckende Berichte über Behandlungsversuche bei akuter Leukämie (PINEY, 1948; CROIZAT, 1948; GOTTSEGEN und RONA, 1949; BESSIS, 1948; TZANCK und BESSIS, 1948; MARSCHAL, 1948), eingeführt von BESSIS und BERNARD (1947); weiterhin bei anurischer Nephritis (BESSIS, 1949; VALLERY-RADOT et al., 1948) und Vergiftungen (BESSIS, 1949).

BESSIS (1949) resumiert :

- " a. The replacement transfusions enable the withdrawal of toxic substances ...
- b. A total substitution of blood enables us to inject in physiologic quantities known and unknown substances ...
- c. Replacement transfusion permits us to study the evolution of a disease with a normal blood...
- d. Replacement transfusions enable us to realise the condition of parabiosis in man ... "

2.2.1 Bluttransfusion und Blutaustauschtransfusion bei bakteriellen Infektionen

Wie schon erwähnt führte ROBERTSON (1924) die ersten Behandlungsversuche von kindlicher Sepsis mit Austauschtransfusionen durch, des weiteren CROSS (1924). Theoretische Überlegungen zur Verwendung der Bluttransfusion bei Schwarzwasserfieber stellen schon COENEN 1919 an.

JANES (1925) und REIMOLD et KRAMER (1927) diskutieren den Wert von

Bluttransfusionen bei subakuten und chronischen Infektionen und septischen Allgemeininfektionen..

1930 beschreibt BARNETT die Bluttransfusion bei Hämoglobinurie bei Malaria, GAMBLE (1930) und BUNDSEN (1933) den therapeutischen Einsatz und die Kasuistik bei Tuberkulose.

Einzelne verstreute Berichte finden sich im folgenden in der medizinischen Literatur bis Anfang der 50-er Jahre (u.a. TASSOVATZ 1938, 1939; BESIS, 1949), bis BETKE und KELLER (1957) das allgemeine fachliche Interesse durch eine Zufallsbeobachtung wieder belebten : ein Neugeborenes mit einer schweren Hyperbilirubinämie ohne erkennbare Blutgruppeninkompatibilität wurde einer Austauschtransfusion unterzogen. Eine Blutkultur ergab eine E. coli-Sepsis. In Kombination mit einer antibiotischen Behandlung gesundete das Kind vollständig.

MARGET (1967, 1969) behandelte Neugeborene mit schwerer bakterieller Sepsis mit der Austauschtransfusion als ultima ratio und riet angesichts der z.T. sehr positiven Ergebnisse zu einem systematischen Einsatz.

2.2.2 Blutaustauschtransfusionen bei Erythroblastosis fetalis und die Weiterentwicklung der Transfusionstechnik

Es ist beachtenswert, daß der Erfolg MC DONALD'S und HART'S für die nächsten 20 Jahre keine weiteren therapeutisch-technischen Weiterentwicklungen in Richtung fetaler Erythroblastose zeitigte.

Ursachen mögen gewesen sein : Erythroblastosis fetalis galt als unheilbare familiäre Erkrankung, aus therapeutischem Fatalismus schenkte man den Bericht MC DONALD'S und HART'S kaum Beachtung; verständlicherweise, denn ohne das Wissen um kausale Ätiologie und Pathogenese dieser Erkrankung, der Rh-Blutgruppenunverträglichkeit, schien die Austauschtransfusion, in ihrer technischen Unausgereiftheit, ein willkürliches, theoretisch nicht fundiertes Unterfangen. Erst 1945 nachdem mit der Kenntnis der Blutgruppen und des Rhesusfaktors (LANDSTEINER und WIENER, 1940) und der Darstellung des

Zusammenhangs von Rh-Unverträglichkeit und fetaler Erythroblastose (LEVINE und WIENER, 1941; WIENER, 1944) die immunologische Basis für den therapeutischen Einsatz beleuchtet war, führte WALLERSTEIN (1946) in New York erfolgreich eine Austauschtransfusion bei fetaler Erythroblastose durch. " The results to date justify a more wide-spread use of this method in the combating of the severe cases of erythroblastosis fetalis ". (WALLERSTEIN, 1946). Zum genauen operativen Vorgang, vergleiche POCHEDLY 1970.

Zwar stellen die erste intraperitoneale Bluttransfusion bei Kindern (SIPERSTEIN, 1923) und die erste transumbilicale Transfusion beim Neugeborenen durch SIDBURY (1923) wirklich bedeutsame Innovationen der Transfusionstechnik dar, doch da die Operationstechnik der Austauschtransfusion insgesamt noch sehr unentwickelt und gefährlich war - sie erforderte unter anderem eine Blindpunktion des Sinus longitudinalis durch die vordere Fontanelle - erlaubte erst die Verbesserung der Technik durch WIENER und WEXLER (1946), die Methode des Umbilicalvenen-Katheterismus mit Plastikkathetern (DIAMOND, 1946 und nach INGRAHAM, 1948) und des Vena saphena-Katheterismus (ARNOLD, ALFORD, 1948) einen risikofreieren Einsatz bei Erythroblastosis fetalis.

Zu erwähnen wäre, daß 1943 MOLLISON über Untersuchungen zur Überlebenszeit von Rh-positiven und Rh-negativen Erythrozyten nach Transfusion bei Neugeborenen mit fetaler Erythroblastose berichtete, mit dem Ergebnis, daß die Überlebenszeit von Rh-positiven roten Blutkörperchen kann länger als 10 Tage betrug im Gegensatz zu mehr als 80 Tagen bei Rh-negativen. So wurde es in der Folgezeit üblich, erkrankte Neugeborene mit Rh-negativen Blut zu behandeln.

Im folgenden sei die weitere Entwicklung der Austauschtransfusion kurz skizziert :

ALLEN et al. (1950) beschreiben die Möglichkeit der Prävention des Kernikterus durch den Einsatz der Austauschtransfusion, nachdem

das durch Hämolyse freigesetzte Bilirubin als cerebrotoxische Substanz identifiziert worden war.

WALLERSTEIN (1946) sprach noch von einen " factor of toxemia, possibly arising from the stromal substance of the lysed red blood cells " that " undoubtedly plays an important part in the fatal outcome in these cases ".

Doch erst 1952 wußte man den Wert der Austauschtransfusion bei fetaler Erythroblastose richtig einzuschätzen. MOLLISON und WALKER (1952, 1953) verglichen die Ergebnisse zweier Gruppen schwer erkrankter Neugeborener, die eine mit einfacher Bluttransfusion, die andere mit Austauschtransfusion behandelt. Erstere zeigte eine Mortalitätsrate von 37 %, verglichen mit der von 13 % bei Austauschtransfusionen.

VALENTINE entwickelte 1962 " the drip down method ", die Methode der langsamen Austauschtransfusion, LILEY (1963) führte die erste intrauterine Bluttransfusion bei einem Foeten mit Rh-Inkompatibilität und Hämolyse durch.

Er schreibt : " Transfusion in utero appeared the logical procedure for these very severelly effected babies early in the third trimester, and intraperitoneal transfusion seemed the simplest technique ... The aim of the exercise is simply to arrest deterioration if possible and gain a few extra weeks of gestation so that the skilled paediatric care of severe haemolytic disease is not nullified by gross prematurity. " (LILEY, 1963).

1964 praktizierten FREDA und ADAMSONS die erste intrauterine Austauschtransfusion, 1967 veröffentlichte CROPP seine Ergebnisse mit der Methode der isovolumetrischen Austauschtransfusion.

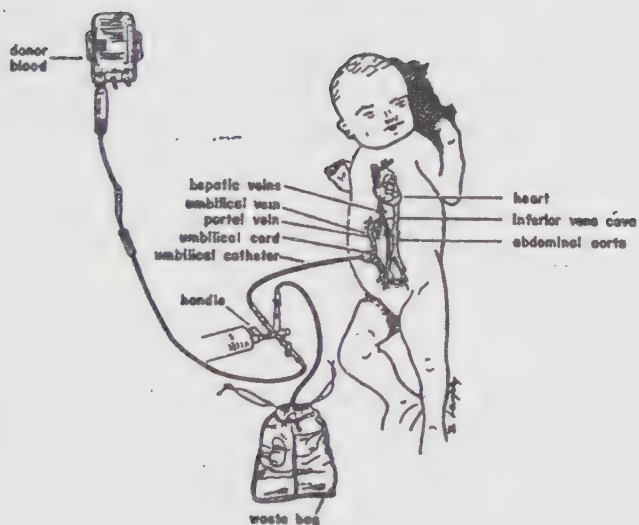


Abb. 3 : DIAMOND'S Methode des Umbilicalvenen-Katheterismus mit Plastikkathetern zur Austauschtransfusion
aus : POCHEDLY, The exchange transfusion ..., Clinical Pediatrics, 383 - 388, 1968.

3. BLUTTRANSFUSION

3.1 Vorbemerkungen

Unter Transfusionsmedizin versteht man die Gesamtheit aller medizinischen Maßnahmen, die direkt oder indirekt mit der Bereitstellung, Lagerung, Konservierung und Übertragung menschlichen Blutes und seiner Bestandteile einschließlich aller notwendigen Vor- und Nachuntersuchungen bei Spendern und Empfängern in Zusammenhang stehen (VOSSSCHULTE u. Mitarbeiter, 1979, S. 248).

3.2 Indikationen

3.2.1 Einleitung

Die Indikation für eine Transfusion hängt von der Körperfunktion ab. Eine Transfusion, welche auch immer, ist dann indiziert, wenn eine minimale Körperfunktion nicht mehr gewährleistet ist.

Für Vollblut- oder Erythrozytenkonzentrat hängt die Indikation vom Hämatokritwert ab.

Ein Hämatokritwert von weniger als 30 % verursacht keine ausreichende Sauerstoffversorgung des menschlichen Gewebes. Dieser Zustand ist in hohem Maße lebensgefährdend.

Einen solchen Hämatokritwert findet man bei massivem Blutverlust. Bei einem Blutverlust, bei dem der Hämatokritwert über 30 % liegt, kann man statt einer Bluttransfusion die Transfusion eines Volumen-ersatzmittels in Erwägung ziehen.

Bei einer gestörten Lungenfunktion hilft eine Bluttransfusion nicht, weil in diesem Falle der Sauerstoff nicht mehr an die Erythrozyten

gelangen kann.

3.2.2 Indikation im chirurgischen Bereich

Eine Transfusionindikation ist von der Operationsart abhängig. Hier kann man vor der Transfusion den Volumenverlust annähernd abschätzen. Bei postoperativer Blutung muß man das benötigte Volumen aus dem Schockindex, dem Blutdruck, dem zentralen Venendruck (ZVD) und der stündlichen Urinproduktion ermitteln (SCHNEIDER/SCHORER, 1982, S. 122).

3.2.3 Indikation im internistischen Bereich

3.2.3.1 Anämien

Eine Transfusionstherapie bei Anämien ist nur eine symptomatische Therapie. Die Indikation ist von dem Hb-Gehalt des Blutes abhängig. Relative Indikation ist gegeben bei einem Hb-Gehalt von 4,8 bis 9,5 g %, eine absolute Indikation bei einem Hb-Gehalt unter 4,8 g % (SPIELMANN/SEIDL, 1980, S. 105).

Bei einem Hb-Gehalt von weniger als 9,0 g % soll man einem anämischen Patienten vor einer Operation ein Erythrozytenkonzentrat transfundieren. Während der Operation und unter einer Anästhesie kann die Anämie das Leben gefährden (GRABOW, 1983, S. 410).

3.2.3.2 Transfusionstherapie bei hämorrhagischen Diathesen

Hämorrhagische Diathesen können vorkommen :

- bei angeborenen Synthesestörungen des Gerinnungsfaktors,
- bei massivem Blutverlust,
- nach einer massiven Transfusion.

Mit der heutigen Möglichkeit Gerinnungsfaktoren zu gewinnen, kann man die hämorrhagischen Diathesen jetzt überwiegend gezielt behandeln (s. Abschnitt 3.2.8).

3.2.4 Transfusionstherapie in Gynäkologie und Geburtshilfe

In der Frauenheilkunde muß man in folgenden Fällen mit Blutverlust rechnen :

- Blutverlust bei operativen Eingriffen,
- Blutverlust während der Schwangerschaft (z. B. Placenta praevia, Abortblutungen, usw.).

Besondere Problemfälle innerhalb der Frauenheilkunde sind :

- erniedrigter Hb-Gehalt während der Schwangerschaft,
- Rh-Inkompatibilität zwischen Mutter und Kind.

3.2.5 Transfusionstherapie in der Pädiatrie

Hier muß man auch die Probleme der Rh-Inkompatibilität von kindlicher Seite her behandeln. Außerdem treten noch folgende Arten von Blutverlust auf :

- Blutungen während der Schwangerschaft, die im Gefolge des mütterlichen Blutverlustes auch zum Blutverlust des Kindes führen (z. B. Placentahämatom, vorzeitige Placentalösung, usw.),
- Blutungen während der Geburt, die ebenfalls Blutverlust beim Kind zur Folge haben, wenn die Art der Verletzung Mutter und Kind in gleicher Weise gefährdet (z.B. Nabelschnurverletzung usw.),
- Hämolyse bei Rh-Inkompatibilität, die eine erythrozytäre Mangel-symptomatik verursacht,
- andere Hämolysearten, die durch Neubau der Erythrozyten nicht ausgeglichen werden können.

3.2.6 Transfusionstherapie bei Infektionskrankheiten

Eine kausale Therapie zieht man immer einer symptomatischen Therapie vor. Durch die Verwendung von Antibiotika kann man den größten Teil der Infektionskrankheiten kausal behandeln. Eine Transfusionstherapie bei Infektion ist bei der Behandlung eines septischen Schocks angezeigt.

3.3 Granulozytensubstitution

Die Granulozytensubstitution ist angezeigt bei Agranulozytose, bei einer Störung der Granulozytenfunktion und bei einer Knochenmarkinsuffizienz bei Sepsis.

3.4 Transfusionsrisiken

Jede Körperreaktion beim Empfänger, die sein Wohlbefinden stört, gehört zu den Transfusionsrisiken. Eine Reaktion während und nach der Transfusion ist sehr stark von seinem Immunsystem abhängig. Eine Unverträglichkeit der Immunsysteme von Empfänger und Spender ruft eine allergische Reaktion bei dem Empfänger hervor.

3.4.1 Transfusionsreaktion ohne Hämolyse

3.4.1.1 Leukozytäre Transfusionsreaktion

Bei der Zerstörung der transfundierten Leukozyten werden Pyrogene frei und verursachen Fieber beim Empfänger. Fieber tritt auch nach einer Transfusion mit kontaminiertem Blut oder bei Hämolyse auf. Deshalb soll man Fieber während und nach einer Transfusion immer ernst nehmen. Meist wird Fieber durch leukozytäre Inkompatibilität verursacht. Verantwortlich für das Fieber ist wahrscheinlich das Leukoagglutinin und weniger der HLA-Antikörper. Für die Fieberbehandlung haben sich Antipyretika besser bewährt als Antihistaminika (SCHNEIDER/SCHORER, 1982, S. 319 f).

3.4.1.2 Thrombozytäre Transfusionsreaktion

Verantwortlich für die kurze thrombozytäre Überlebenszeit beim Empfänger sind thrombozytenspezifische Antikörper und HLA-Antikörper.

3.4.1.3 Durch Plasmaprotein verursachte Transfusionsreaktion

Charakteristisch für diese Reaktion sind Hautausschlag und Juckreiz (Urtikaria). Die Reaktion wird durch Anti-IgA-Antikörper ausgelöst, bei Allergikern wahrscheinlich durch IgE.

Behandelt wird sie mit Antihistaminika.

Zur Behandlung und Vorbeugung von anaphylaktischem Schock werden Kortikosteroide verordnet.

3.4.2 Hämolytische Transfusionsreaktion

Hier unterscheidet man intravasale und extravasale Erythrozytenzerstörung.

Bei der intravasalen Zerstörung spielt sich die Komplementbindungsreaktion auf der Erythrozytenoberfläche ab und verursacht dadurch eine Membranschädigung.

Die Symptome sind Fieber, Schweißausbruch, Rückenschmerzen, Angst, Tachypnoe und Tachykardie.

Gefährlich wird es, wenn es zu Nierenversagen oder Verbrauchskoagulopathie kommt. Hier liegt die Mortalität bei etwa 10 % (MOLLISON, 1979, S. 573)

Bei der extravasalen Zerstörung werden die Erythrozyten erst mit Antikörpern beladen. Danach werden sie phagozytiert, und hinterher in Leber und Milz abgebaut.

Die Abbaugeschwindigkeit hängt hier von dem RES ab. Das RES kann innerhalb 24 Stunden maximal 400 ml Erythrozyten klären. Die Symptome treten hier später auf als bei den intravasalen Hämolyse,

außerdem nehmen sie einen harmloseren Verlauf als dort.

Die Komplementbindungsreaktion bei der extravasalen Erythrozytenzerstörung verursacht in vitro keine Hämolyse, sehr wohl hingegen bei der intravasalen Erythrozytenzerstörung.

Die meisten hämolytischen Zwischenfälle sind auf menschliches Versagen zurückzuführen. Der heutige technische Stand und die Untersuchungsmethodik machen eine transfusionelle hämolytische Zwischenfälle zu einer Seltenheit. Die Häufigkeit schätzt man heute auf etwa 0,02 %. Die Rate der Zwischenfälle, die zu Lebensgefahr führt, liegt etwa bei 0,002 % (SPIELMANN/SEIDL, 1980, S. 85).

3.4.3 Weitere posttransfusionelle Reaktionen, die durch Stabilisatoren und fehlerhafte Lagerung verursacht werden

Zitrat wird in der Leber sehr schnell abgebaut.

Zitratintoxikation kann auftreten, wenn der Zitratabbau in der Leber gestört ist, oder bei massiver Transfusion (s. auch Abschnitt 3.2.1).

Hyperkaliämie kommt bei Nierenkranken vor.

Normalerweise werden die Kaliumionen, die beim konservierten Blut aus den Erythrozyten austreten, im Empfängerkörper wieder in die kaliumarmen Spendererythrozyten aufgenommen oder durch die Empfänger-niere ausgeschieden. Spendererythrozyten, die zu lange gelagert wurden, hämolysieren normalerweise im Empfängerkörper. Die Kaliumionen treten dabei vor und während der Hämolyse aus der Erythrozyten aus. Bei Nierenfunktionsstörung akkumulieren die Kaliumionen im Körper, was zu einer gefährlichen Herzrhythmusstörung führen kann (s. auch Abschnitt 3.2.3).

Eine zu lange gelagerte Blutkonserve kann im Empfängerkörper zu einer Erhöhung des Ammoniakgehaltes führen (SPIELMANN/SEIDL, 1980, S. 90).

Ein vermehrter Zellzerfall des Spenderblutes im Empfängerkörper führt zu einer Hyperbilirubinämie.

Eine Übertransfusion kann bei falscher Indikationsstellung vorkommen. Wahl der Therapie ist ein Aderlaß.

3.4.4 Krankheitsübertragung durch Bluttransfusionen

Theoretisch kann jede Infektionskrankheit durch Bluttransfusionen übertragen werden. Die Voraussetzungen für die Krankheitsübertragung sind :

- der Spender befindet sich bei der Blutabnahme im bakteriämischen und virämischen Stadium,
- die Erreger verlieren nicht ihre Infektiosität während der Lagerung,
- der Empfänger ist empfänglich für die Krankheit.

Die Infektionskrankheiten, die in Mitteleuropa durch Bluttransfusionen übertragen werden können, sind : Rickettsiosen, Toxoplasmose, infektiöse Mononukleose, Brucellose, Zytomegalie, Malaria, Lues und Hepatitis (SCHNEIDER/SCHORER, 1980, S. 295).

3.4.4.1 Malaria

Malaria tropica verursacht durch Plasmodium falciparum kann malignen Verlauf nehmen und zum Tode führen.

Malaria quartana (Erreger Plasmodium malariae) kann bei dem Empfänger monatelang (bis zu etwa 1 Jahr) symptomfrei bleiben.

3 Jahre nach der Infektion heilen die Malaria, außer Malaria quartana, spontan ab.

Andere Arten der Malaria sind : Malaria tertiana (Plasmodium vivax) und Malaria mit Tertianatyp (Plasmodium ovale).

3.4.4.2 Zytomegalie

Mit der Begründung, daß die Zytomegalie eine harmlose Krankheit und die Verseuchungsrate der Bevölkerung sehr hoch ist, verzichtet man heute auf die spezifischen Untersuchungen zum Ausschluß infektiöser Spender (SCHNEIDER/SCHORER, 1982, S. 296).

Antikörper gegen Zytomegalieviren wurden posttransfusionell mit einer Häufigkeit von 17 - 41 % gefunden (PRINCE et al., 1974, ALTER et al., 1975, FEINSTONE et al., 1975). Posttransfusionelle Krankheiten durch Zytomegalieviren wurden nach einer Massivtransfusion beobachtet. Die Häufigkeitsrate beträgt 5 - 18 % (MOLLISON, 1979, S. 662).

3.4.4.3 Syphilis

Nach ungefähr 3 Tagen Lagerungszeit überleben keine Spirochäten (*Treponema pallidum*) mehr in der Blutkonserve.

Zur Vorbeugung soll man beim Patienten, der eine Frisch- oder Warmblut-Transfusion bekommt, eine serologische Vor- und Nachuntersuchung anordnen. Die Untersuchung soll direkt vor der Transfusion und 12 Wochen danach bei dem Empfänger durchgeführt werden.

Die Inkubationszeit beträgt bei Lues 8 - 10 Wochen.

Ein Serotest beim frischinfizierten Patienten kann negativ ausfallen.

Ein Testverfahren mit Lipoidantigen (z.B. Veneral Disease Research Laboratory Test) kann zu dem Zeitpunkt der Spirochätämie ein negatives Ergebnis haben (WALKER, 1975).

3.4.4.4 Hepatitis

Hepatitis A hat eine Inkubationszeit von 20 - 30 Tagen; diese verursacht kaum eine posttransfusionelle Hepatitis (SPIELMANN/SEIDL, 1980, S. 92).

Hepatitis B hat eine Inkubationszeit von 50 - 90 Tagen. Heute wird

die Erkrankung durch die HB_SAg-Bestimmung weitgehend ausgeschlossen.

Non A- und Non B-Hepatitis verursachen zur Zeit die meisten posttransfusionellen Hepatitis. Die Inkubationszeit liegt zwischen 4 (CRASKE et al., 1975) und 154 (ALTER et al., 1975) Tagen.

Der Mittelwert der Inkubationszeit beträgt etwa 50 - 65 Tage.

Die posttransfusionelle non A- und non B-Hepatitis-Häufigkeit beträgt in Deutschland zwischen 48 % (FIEDLER, 1976) und 78 % (SUGG et al., 1980).

Zur Verminderung der posttransfusionellen Hepatitisfälle soll man:

- HB_SAg routinemäßig bestimmen,
- Anti HB_C bestimmen,
- Überwachung des Spenders dahingehend, ob er in mehreren posttransfusionellen Hepatitiskomplikationen verwickelt war.

Andere Viruserkrankungen können ebenfalls zu einer Hepatitis führen, z.B. Gelbfieber, Coxsackie, Epstein-Barr und Zytomegalie.

3.4.5 Mikroaggregat

Abhängig von der Lagerungsdauer, Art der Konservierungsmittel und den pH-Wert bildet das konservierte Blut Mikroaggregate.

Diese Mikroaggregate führen beim Empfänger zu einer pulmonalen Insuffizienz (Transfusionslunge, pulmonales Reaktionssyndrom).

Diese Mikroaggregate bestehen aus denaturierten und präzipitierten Proteinen, zerfallenden und degenerierten Thrombozyten und Leukozyten, Zellfragmenten, Fibrin, Lipiden und Lipoproteiden (GERVIN et al., 1974, REUL et al., 1973, 1974, SOLLIS/GIBBS, 1972).

Zur Vorbeugung benutzt man heute den Mikrofilter. Der Filter soll Mikropartikel bis zu 10 µ aussondern.

3.4.6 Unterkühlung

Bei Patienten in Narkose besteht vermehrte Gefahr der Unterkühlung durch Blutkonserven (s. auch Abschnitt 3.3.2).

Bei Unterkühlung reagiert der Körper folgendermaßen :

- vermehrter Sauerstoffverbrauch für die Wärmebildung,
- die O_2 -Dissoziationskurve verschiebt sich nach links, damit wird die O_2 -Abgabe erschwert,
- Erhöhung der Blutviskosität und damit Verschlechterung der Mikrozirkulation, die zu einer Azidose und Herzmuskelschwäche führen kann,
- Herzrhythmusstörung und Verminderung der Herzkontraktilität.

In Abbildung 4 ist der Circulus vitiosus bei Unterkühlung dargestellt. Um diesen Kreis zu durchbrechen, muß man vorgewärmtes Blut transfundieren.

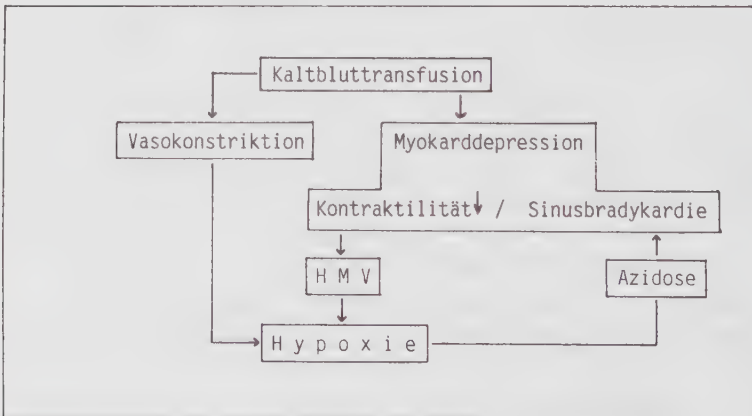


Abbildung 4:

Schematische Darstellung: Reaktion des Körpers bei Unterkühlung nach Transfusion mit nicht vorgewärmten Blut

3.5 Diskussion

Früher, in der vorserologischen Ära, war die direkte Bluttransfusion die einzig mögliche Anwendungsart auf diesem Gebiet.

Es herrschte noch keine Klarheit über die chemische Zusammensetzung des Blutes, somit lag auch das Problem der Verträglichkeitsrisiken außerhalb des Erfahrungsbereichs.

Obwohl beträchtlicher technischer Aufwand notwendig ist, um konserviertes Blut in seiner Wirksamkeit zu erhalten (Beifügung von Stabilisatoren, Kühlagerung) werden heutzutage Transfusionen zumeist mit konserviertem Blut durchgeführt. Gegenüber der direkten Transfusion hat diese Methode folgende Vorteile :

- genügend Zeit zur Voruntersuchung,
- Ausschluß von verschiedenen übertragbaren Krankheiten,
- Möglichkeit, Blutsammelstellen (z.B. Blutbanken) einzurichten,
- gezielte Hämotherapie (z.B. Gewinnung von Gerinnungsfaktoren, Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat, u.a.).

Durch die Möglichkeit einer gründlichen Voruntersuchung kann man schwerwiegende Komplikationen während und nach der Transfusion weitgehend ausschließen.

Ein wichtiger Teil der Voruntersuchung ist die Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe). Diese ist heute in der Transfusionsmedizin obligatorisch. Durch sie soll eine posttransfusionelle Hämolyse ausgeschlossen werden. Die Kreuzprobe besteht aus zwei Teilen :

1. Die Hauptprobe (Major-Test), hier werden die Antikörpern, die gegen die Spenderblutzellen gerichtet sind, im Empfängerserum gesucht.
2. Die Nebenprobe (Minor-Test), hier werden die Antikörpern, die gegen die Empfängerblutzellen gerichtet sind, im Spenderserum gesucht.

Die Hauptprobe ist sehr wichtig, denn hier steht eine relativ geringen Anzahl von transfundierten Blutzellen ein Übermaß von

Antikörpern entgegen.

Da es sich gezeigt hat, daß bei der Transfusion von Vollblut infolge des hohen Anteils an Leukozyten die Gefahr allergischer Reaktionen besonders ausgeprägt ist, sollte man nach Möglichkeit Erythrozytenkonzentrat gegenüber Vollblut den Vorzug geben. Außerdem ist die Häufigkeit von Krankheitsübertragungen bei Vollbluttransfusionen wesentlich höher.

Der gesamte Bereich der Bluttransfusion ist detailliert abgehandelt in den Werken von SPIELMANN/SEIDL, 1980 und SCHNEIDER/SCHÖRER, 1982.

4. AUSTAUSCHTRANSFUSION

Die Austauschtransfusion gilt als durchgreifende therapeutische Maßnahme überhaupt und in solchen Fällen, wo mit anderen Mitteln keine Heilungschancen zu erwarten sind.

4.1 Technik

Bei der Austauschtransfusion wird durch Aderlaß eine geringe Menge Blut entnommen. An diese Entnahme schließt sich sofort eine Infusion mit Spenderblut an (ROBERTSON, 1924). In einem solchen Zyklus von Aderlaß und anschließender Infusion werden generell 10 - 20 ml Blut ausgetauscht.

Mit der Methode des " Zwei-Volumen-Austausches " ist es möglich, etwa 90 % des Empfängerblutes auszutauschen. Dabei schätzt man in etwa das Blutvolumen des Empfängers und stellt dann für die Austauschtransfusion die doppelte Menge an Spender-Blut zur Verfügung. Um die durch Sedimentation auftretenden Hämatokritschwankungen im Spenderblut zu verhindern, ist es notwendig, das Spenderblut mit maschineller Hilfe öfters oder ständig aufzuschütteln (MUTHANA et al., 1969; SCHÜRGER et al., 1970).

Bei Frühgeborenen und Neugeborenen kann man die Entnahme und Zufuhr des Blutes alternierend durch einen Nabelvenenkatheter durchführen (TRIPP/VALAES , 1976).

Bei größerem Austauschvolumen oder zur Behandlung eines Leberkomas ist es zweckmäßig, arteriovenöse Zugänge, Doppelkatheter oder Scribner-Shunt zu benutzen (LOWRY, 1973; JONES, 1973; STRAUSS et al., 1976; CAMPBELL/STEWART, 1979).

Mittels einer Wärmespirale kann man das Spenderblut vor einer Austauschtransfusion erwärmen (LUNEY, 1966) .

Bei Vollblutaustauschtransfusionen wird meistens ACD- oder Heparinblut angewendet. Das Heparinblut muß frisch sein, und das ACD-Blut soll nicht älter als 24 Stunden sein (SPIELMANN/SEIDL, 1980. S. 130).

Messungen von arteriellem, venösem, peripherem und zentralem Blutdruck haben sich bei der Austauschtransfusion als obligatorisches Verfahren durchgesetzt (ARANDA/SWEET, 1977).

Generell benötigt man bei Austauschtransfusionen außer den oben erwähnten keine anderen Messungen.

Bei Komplikationen, z.B. bei schwerem Atemnotsyndrom, angeborenem Herzfehler u.a., sind noch einige andere Untersuchungen notwendig, die jede Nebenwirkung sofort anzeigen. Diese Untersuchungen sind :

- transkutane Bestimmung der arteriellen Sauerstoffversorgung (RIEGEL/VERSMOLD, 1978),
- Veränderungen des intrakraniellen Drucks im Fontogramm (BADA et al., 1979),
- Cardiorespirographie (KOSCHE/STEMMANN, 1975),
- EKG,
- Blutvolumenbestimmungen (MARSAGLIA/THOMAS, 1971; MAC LAURIN et al., 1975; MURRAY-LYON et al., 1967).

4.1.1 Volumenberechnung

Eine genaue Berechnung des benötigten Blutvolumens bei der Austauschtransfusion ist notwendig, um ein optimales Ergebnis zu erhalten. Dabei ist zusätzlich zu beachten, daß sich innerhalb der Umlaufsysteme der technischen Apparatur 5 % des gesamten benötigten Blutvolumens befinden.

Für die genaue Berechnung des benötigten Blutvolumens mit Hilfe des Hämatokritwertes bei der Austauschtransfusion wird folgende Formel zugrunde gelegt (BERMANN et al., 1979).

$$H_n = H_s - (H_s - H_p) \frac{(V_t - V_z)^n}{V_t}$$

H_n = Hämatokrit nach " n " Zyklen (Aderlaß/Infusion),

H_s = Hämatokrit des Spenders,

Hp = Hämatokrit des Patienten,
Vt = geschätztes totales Blutvolumen,
Vz = Volumen eines einzelnen Austauschzyklus.

Um die Anwendung dieser Formel für die klinische Praxis zu vereinfachen, hat man eine semilogarithmische Graphik entwickelt (Abb. 5), die es einem ermöglicht, die Anzahl (" n ") der Zyklen zu ermitteln. Dazu benötigt man folgende einfache Berechnung :

$$1. \quad F = \frac{Vz}{Vt} = \text{veränderte Blutfraktion des Patienten pro Zyklus}$$

$$2. \quad \frac{Hs - He}{Hs - Hp}$$

He = erwünschter Endwert des Hämatokrits beim Patienten.

Beispiel :

Patient 10 kg.

Geschätztes totales Blutvolumen (Vt) = 10 kg x 75 ml/kg = 750 ml.

Volumen pro Zyklus (Aderlaß/Infusion)

Vz = 30 ml (nur Beispiel)

Es ergibt sich :

$$F = \frac{30 \text{ ml}}{750 \text{ ml}} = 0,04$$

Hp = 10 %

He = 30 %

Hs = 60 %.

Daraus ergibt sich

$$\frac{Hs - He}{Hs - Hp} = \frac{60 \% - 30 \%}{60 \% - 10 \%} = 0,6$$

Die Werte für die Formel $\frac{Hs - He}{Hs - Hp}$ findet man auf der linken vertikalen Achse. Die F-Werte sind auf der oberen horizontalen

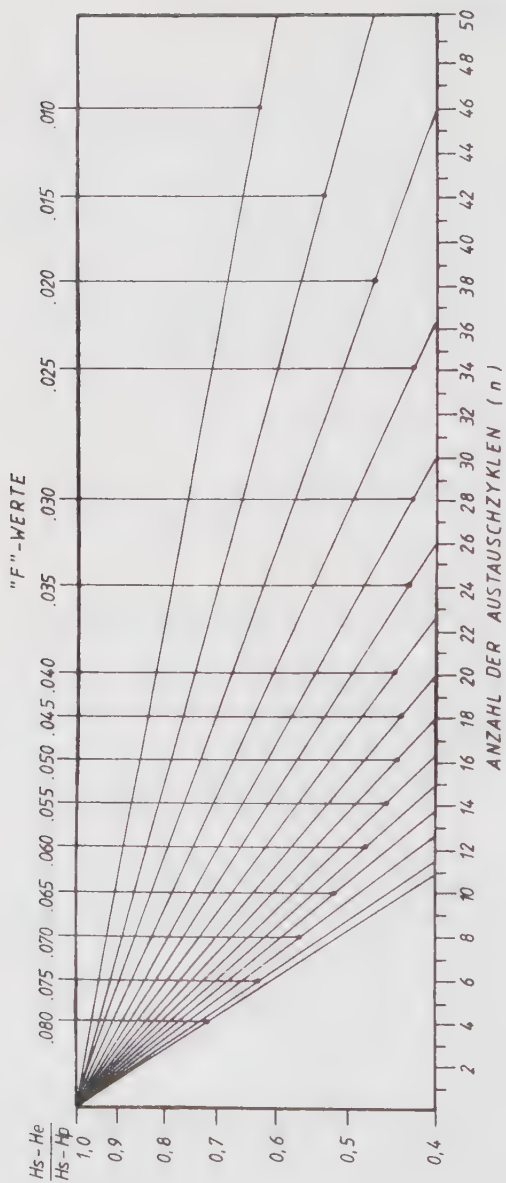


Abb. 5: Graphik zur Ermittlung des benötigten Blutvolumens bei der Austauschtransfusion

Achse eingetragen. Jedem F-Wert ist eine der diagonalen Linien zugeordnet. In unserem konkreten Beispiel haben wir für $\frac{Hs - He}{Hs - Hp}$ den Wert 0,6 ermittelt. Diesen Wert suchen wir auf der linken vertikalen Achse auf. Von hier ziehen wir eine horizontale Verbindungslinie bis zu der Diagonale, die dem ermittelten F-Wert von 0,04 zugeordnet ist. Vom Schnittpunkt ziehen wir jetzt eine vertikale Verbindungslinie zur unteren horizontalen Achse. Dort finden wir im Schnittpunkt die Anzahl der Austauschzyklen (" n "), in unserem Falle etwa 12,5. Es ergibt sich also als totales Austauschvolumen $12,5 \times 30 \text{ ml} = 375 \text{ ml}$.

4.2 Indikationen

Das Ziel einer Austauschtransfusionsbehandlung beruht auf der Vorstellung, das Krankenblut durch gesundes Blut auszutauschen. Was heute prinzipiell mit Austauschtransfusion erreicht werden kann, kann man folgendermaßen beschreiben (BELOHRADSKY, 1981, S. 55 - 56):

1. Entfernung von Stoffen aus dem Blutkreislauf und zum Teil aus dem Gesamtorganismus, die für jeden Menschen oder bei Vorliegen einer Grundkrankheit schädigende Auswirkungen haben können.
2. Zufuhr von Substanzen, die im Spenderblut verfügbar sind und einen quantitativen oder funktionellen Defekt beim Empfänger ausgleichen.

In der Tabelle 1 wird das Therapieziel der Austauschtransfusion kurz zusammengefaßt.

Ein Überblick über den Indikationsbereich der Austauschtransfusion ist in der Tabelle 2 dargestellt (BELOHRADSKY, 1981, S. 57 - 60).

Tabelle 1 : Therapieziele der Austauschtransfusion

I. Elimination und oder Dilution

1. subzelluläre Substanzen : bakterielle Endotoxine,
tierische und pflanzliche Gifte,
Pharmaka (Überdosierung),
Stoffwechselprodukte,
industrielle und andere
toxische Substanzen,
Antigene, Immunkomplexe, Anti-
körper
2. zelluläre Substanzen : Bakterien, Viren, Protozoen,
Pilze, Erythrozyten,
Tumor-, Leukämiezellen,

II. Übertragung und Substitution

1. subzelluläre Substanzen : Serumproteine,
andere Serumbestandteile (z.B.
Eisen)
2. zelluläre Substanzen : Erythrozyten, Granulozyten,
T- und B-Lymphozyten, Monozyten,
Thrombozyten.

Tabelle 2: Indikationsbereich der Austauschtransfusion

Fachbereiche, Grundkrankheiten	Ziel und Prinzip der Behandlung
<u>I. Infektiologie</u>	
"intestinale Intoxikation"	Asv. Toxinen
perakute Hepatitis	Asv. Immunkomplexen ?
Protozoen-Infektionen	Asv. Erregern
septischer Schock	multifaktorielle Asv. Erregern
Leptospirose	Asv. Erregern
<u>II. Hämatologie</u>	
Leukämien	Asv. Leukämiezellen (mit Hyperviskosität), leukämogenen Agentien ? und Zfv. antileukämischen Serumfaktoren ?
Polyzythämie	Asv. Erythrozyten zur Viskositätsreduktion
Thrombopenie	
a. posttransfusionell	Zfv. Thrombozyten
b. neonatale isoimmune	Asv. Antikörpern
Anämien unterschiedlicher Genese	Zfv. Erythrozyten für Verbesserung der Gewebsoxygenierung
Disseminierte intravasculäre Koagulopathie	Zfv. Gerinnungsfaktoren und/oder Thrombozyten Asv. gerinnungsfördernden Faktoren
Fehltransfusionen	Asv. Antikörpern, hämolysierten Erythrozyten Zfv. Erythrozyten
Hämophilie	Zfv. Gerinnungsfaktoren
(Blutung im Neugeborenenalter)	

Fortsetzung Tabelle 2

Fachbereiche, Grundkrankheiten	Ziel und Prinzip der Behandlung
<u>II. Hämatologie (Fortsetzung)</u>	
Hemmkörper-Hämophilie	Asv. Antikörpern Zfv. Gerinnungsfaktoren
Hämolytisch-urämisches Syndrom	Asv. nierenpflichtigen Sub- stanzen, hämolysierten Erythro- zyten und ätiopathogenetischen Faktoren
Sichelzellanämie	Asv. HbS-Erythrozyten Unterbrechen einer Sichel-Kreis
Transfusionsbehandlung verschiedener Anämien	Asv. Eisen zur Prophylaxe der Hämosiderose
Methämoglobinämie	Asv. MetHb-Erythrozyten
Störungen der Rheologie	Asv. membrangeschädigten Ery- throzyten
<u>III. Gastroenterologie</u>	
Hepatische Erkrankungen	
a. Leberkoma	Asv. toxischen Abbauprodukten
b. perakute Hepatitis	Asv. Immunkomplexen ? Viren ?
Reye Syndrom	Asv. toxischen Substanzen, ätiopathogenetischen Faktoren ? Zfv. Gerinnungsfaktoren, very low density lipoprotein ?
Nekrotisierende Enterokolitis	Asv. Toxin (Clostridien ?)
<u>IV. Traumatologie</u>	
schwere Verbrennungen	Asv. toxischen Abbauprodukten, bakteriellen Toxinen, CO bei zusätzlicher Rauchvergiftung

Fortsetzung Tabelle 2

Fachbereiche, Grundkrankheiten	Ziel und Prinzip der Behandlung
<u>IV. Traumatologie (Fortsetzung)</u>	
schwere Verbrennungen (Fortsetzung)	Zfv. Albumin, Antikörpern, Komplementkomponenten, Gerinnungsfaktoren
(Poly-)trauma mit Gerinnungs- störung, Ertrinkungsunfall	Zfv. Gerinnungsfaktoren
<u>V. Toxikologie</u>	
Vergiftungen mit tierischen und pflanzlichen Giften	Asv. Giften und hämolysierten Erythrozyten
Medikamentenüberdosierungen	
a. iatrogen, akzidentell	Asv. Substanzen
b. suizidal	Asv. Substanzen
Vergiftungen mit industriell- en und anderen Giften	Asv. toxischen Substanzen
<u>VI. Nephrologie</u>	
Nierenversagen unter- schiedlicher Ursache	Asv. harnpflichtigen Substanzen und ätiopathogenetischen Faktoren
<u>VII. Immunpathologie</u>	
Autoimmunerkrankungen (z.B. Myasthenie, Lupus ery- thematoses)	Asv. Immunkomplexen ? Ätio- pathogenetischen Faktoren
primäre Immundefizienzen	Zfv. Adenosindesaminase-hal- tigen Erythrozyten

Fortsetzung Tabelle 2

Fachbereiche, Grundkrankheiten	Ziel und Prinzip der Behandlung
<u>VII. Immunpathologie (Fortsetzung)</u>	
Anaphylaktischer Schock	Asv. ätiopathogenetischen Faktoren. Zfv. Serumfaktoren zur Schockbehandlung
<u>VIII. Neonatologie</u>	
Atemnotsyndrom bei Früh- geborenen	Zfv. ATP-reichen Erythrozyten 2,3-DPG-reichen Erythrozyten
Hyperbilirubinämie	
a. bei Rh-Inkompatibilität	Asv. Bilirubin. Zfv. Erys.
b. bei ABO-Inkompatibilität	Asv. Bilirubin. Zfv. Erys.
c. anderen Ursachen	Asv. Bilirubin. Zfv. Erys.
feto-fetale und materno- fetale Transfusion	Asv. Erythrozytenüberladung Zfv. Erythrozyten bei Anämie
zerebrale Blutung	Zfv. Erythrozyten Zfv. Gerinnungsfaktoren
Gerinnungsstörung unter- schiedlicher Ursache	Zfv. Gerinnungsfaktoren. Asv. ätiopathogenetischen Faktoren
bakterielle und virale Neugeboreneninfektionen	Asv. bakteriellen Toxinen und Erregern. Zfv. Antikörpern, Granulozyten, Komplementkompo- nenten und Gerinnungsfaktoren
angeborene Stoffwechsel- erkrankungen	Asv. toxischen Stoffwechsel- metaboliten
Alkohol- (Drogen) Entzugs- syndrom	Asv. toxischen Substanzen

Fortsetzung Tabelle 2

Fachbereiche, Grundkrankheiten	Ziel und Prinzip der Behandlung
VIII. <u>Neonatologie (Fortsetzung)</u>	
Medikamenten-Intoxikation (z.B. Chloramphenicol)	Asv. toxischen Substanzen
Elektrolytentgleisungen	Elektrolytausgleich
IX. <u>Endokrinologie</u>	
Hyperthyreotische Toxikose	Asv. Stoffwechselproduktion
Asv. = Ausschwenmen von : Zfv. = Zufuhr von : Erys. = Erythrozyten.	

4.2.1 Infektionskrankheiten

Unterschiedliche Meinungen gibt es über Therapie einer Infektion mittels Austauschtransfusion.

Es wurden viele Versuche gemacht, bei denen man Infektionen mit Austauschtransfusionen behandelte. Bis heute ist es nicht gelungen, bei Infektionskrankheiten die Austauschtransfusion als allgemein anerkannte Therapieform zu etablieren. Erfolge gibt es nur in Einzelfällen. Die Wirkung der Austauschtransfusion bei Infektionen beruht auf der Entfernung von schädlichen und toxischen Substanzen und der Zufuhr von fehlenden und/oder verbrauchten Substanzen und Blutkörperchen. Im folgenden seien einige Beispiele für die erfolgreiche Anwendung der Austauschtransfusion in der klinischen Praxis aufgeführt.

4.2.1.1 Babesiosis

Babesiosis verursacht durch *Babesia microti*, ähnelt in ihrem Krankheitsbild der Malaria. Die Symptome variieren von subklinischer Infektion bis zu seltenen Fällen von hohem Fieber, begleitet von hämolytischer Anämie, Hämoglobinurie und Nierenversagen. Ein 70-jähriger Patient, der an Babesiosis litt, wurde mit Austauschtransfusion behandelt (JACOBY et al., 1980).

Der Krankheitsverlauf, die Anzahl der Parasiten in den Erythrozyten, der Hämatokritwert und die chemo- und antibiotische Therapie sind in der Abbildung 6 dargestellt.

Daß der Patient gerettet werden konnte, ist allein der Einsatz der Austauschtransfusion zu verdanken.

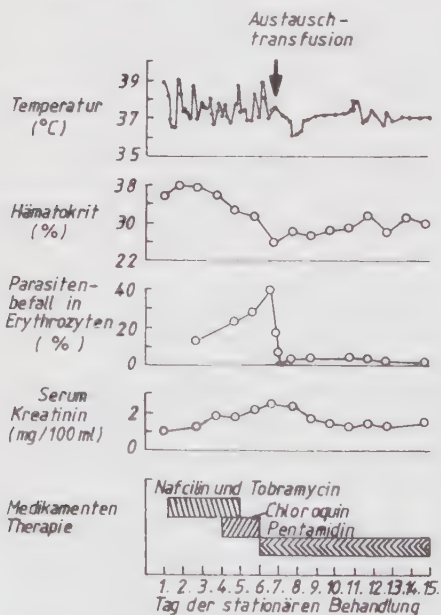


Abb. 6: Der Krankheitsverlauf der Babesiosis

4.2.1.2 Malaria

Ein 48-jähriger Arzt aus Amerika hatte sich in Thailand mit Malaria tropica infiziert. Vor der Austauschtransfusion waren 72 % der Erythrozyten parasitenhaltig, 32 Stunden nach der Austauschtransfusion waren nur 0,7 % der Erythrozyten von Parasiten befallen, 6 Tage danach waren keine Parasiten mehr im Blut. Der Patient wurde außerdem mit Chemotherapie behandelt (KRAMER et al., 1983).

Die Austauschtransfusion als Malaria-Therapie wurde auch in einem anderen Fall, in dem die Diagnose zu spät gestellt worden war, mit Erfolg angewandt (VARRISH et al., 1982).

4.2.1.3 Pädiatrie

Im besonderen Maße hat die Austauschtransfusion Einzug gehalten im Bereich der Kinderheilkunde.

Hier hat sie sich bewährt bei der Behandlung von Neugeborenen Sepsis, Erythroblastose u.a.

Folgende Fälle seien stellvertretend aufgeführt. Austauschtransfusion wurde angewandt :

- a. zur Ausschwemmung von Endotoxin bei septischem Schock eines Neugeborenen (TOGARI et al., 1983),
- b. bei bedrohlichen bakteriellen Infektionen bei Frühgeborenen (COLONA/STORMI, 1982),
- c. bei bedrohlicher Septikämie (VAIN et al., 1980),
- d. bei Neugeborenen-sepsis (BELOHRADSKY, 1978 a; BOSSI et al., 1981),
- e. bei Coma hepaticum bei Virushepatitis (BAUMGARTEN et al., 1982),
- f. erworbene Immunsuffizienz bei Infektion (AMMANN et al., 1983),
(s. auch nächsten Abschnitt).

4.2.1.4 Vollblutaustauschtransfusion bei septischen Neugeborenen mit Neutropenie zur Unterstützung der Neutrophilenanzahl

Eine Neugeborenen-sepsis kann zu einer Erschöpfung des Knochenmarkes

führen und damit auch zur Neutropenie des Neugeborenen. In diesem Fall hat der Patient etwa 20 % Überlebenschance.

Einige Experimente haben gezeigt, daß eine Granulozytentransfusion (präpariertes Blut mit erhöhter Granulozytenanzahl) die Überlebenschance erhöht. Es ist leider nicht in jedem Krankenhaus eine Granulozytentransfusion durchführbar.

In der University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, USA, wurde 1981 eine Vollbluttransfusion zur Steigerung der Neutrophilenanzahl durchgeführt (CHRISTENSEN et al., 1982 a).

Klinik : Ein Kind, geboren in der dreißigsten Gestationswoche, Gewicht 980 g, 6 Stunden alt.

Labor : Neutrophile $1660/\text{mm}^3$, davon

1 % Polymorphkernige,

24 % Stabkernige,

1 % Metamyelozyt

Knochenmarkspunktion der Tibia

0 % Polymorphkernige

5 % Metamyelozyten

5 % Total Neutrophile (Normal 27 - 50 %).

Trachealsekret und Magensekret voll mit gram-positiven Keimen.

Plazenta mit gram-negativen Keimen und E. Coli übersät. Blut mit E. Coli verseucht.

Es wurden 160 ml frisches Spenderblut durch Vena umbilicalis innerhalb 1 Stunde transfundiert. Der Aderlaß erfolgte durch Arteria umbilicalis. Bei jedem Zyklus (Aderlaß/Infusion) wurden 10 ml Blut ausgetauscht. Es wurde insgesamt $4,75 \times 10^8$ identisch mit $0,5 \times 10^9/\text{kg}$ Neutrophilen transfundiert. In Abbildung 7 und 8 wird das Ansteigen der Neutrophilenanzahl dargestellt.

Bei Infektionen werden die reifen Neutrophilen des Knochenmarkes mobilisiert (CHRISTENSEN/ROTHSTEIN, 1980; CHRISTENSEN et al., 1981).

Bei einer Erschöpfung der Neutrophilenreserve ist die Überlebens-

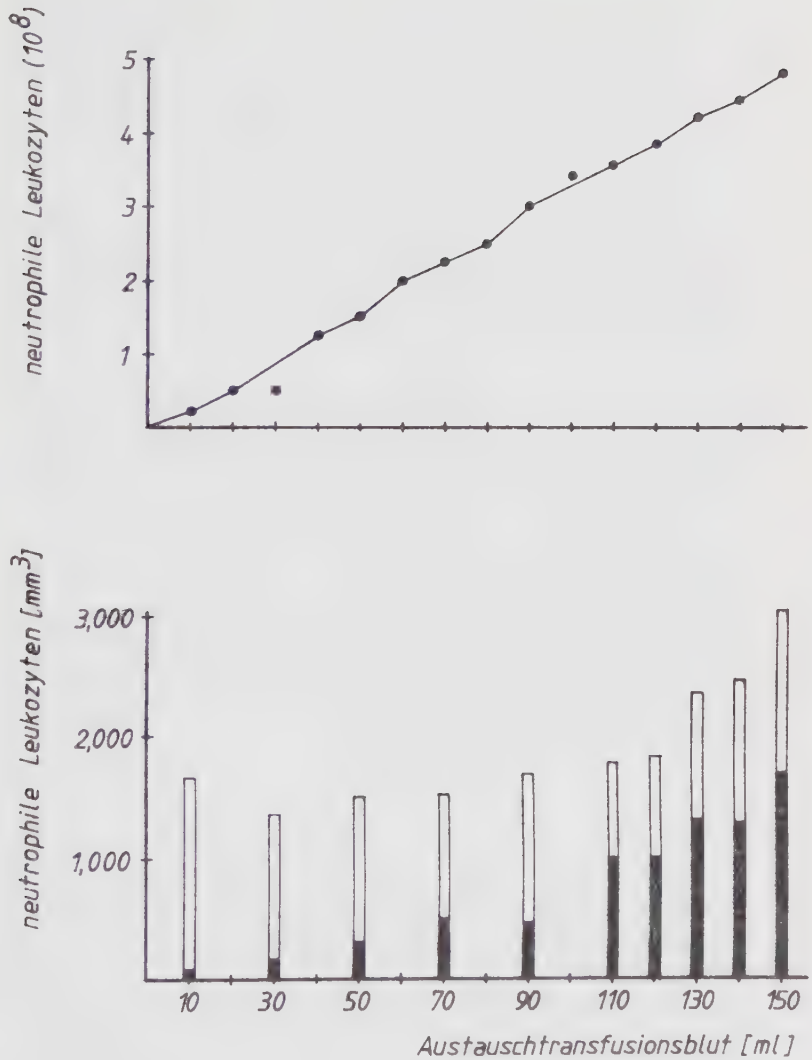


Abb. 7 und 8: Die Steigerung der Neutrophilenanzahl bei Austauschtransfusion

chance sehr gering. Granulozytentransfusionen hatten in klinischen und tierischen Experimenten die Überlebenschance erhöht (CHRISTENSEN et al., 1982 b; CHRISTENSEN et al., 1982 c; CHRISTENSEN et al., 1982 d). Einige Autoren benutzten sogar Granulozytentransfusion als Therapie der Sepsis bei ihren Experimenten und hatten damit die Mortalität unterdrücken können (LAURENTI et al., 1981).

Viele Neugeborene, die Granulozytentransfusionen benötigen, werden aber in Krankenhäuser eingeliefert, die Granulozytentransfusionen nicht durchführen können. Statt dessen werden deshalb hier frische Vollbluttransfusionen angewandt.

Spenderblut, das etwa 24 Stunden gelagert ist, enthält sehr wenige lebensfähige Neutrophile. Üblicherweise verringert sich die Neutrophilenanzahl während der Austauschtransfusion (XANTHOU et al., 1973), und steigt sich erst nach paar Stunden. Bei einem anderen Experiment wurde festgestellt, daß Neutropenie gerade dann auftritt, wenn die Neutrophilenanzahl des Spenders die des Empfängersblutes sogar übersteigt (PHIBBS, 1970).

Eine Austauschtransfusion mit gelagertem Vollblut ist deshalb bei der Behandlung der Neutropenie relativ nutzlos.

Deshalb wird bei Austauschtransfusion zur Unterstützung der Neutrophilenanzahl frisches Spenderblut angewandt.

4.3. Risiken

Der Einsatz der Austauschtransfusion ist stark auf das Gebiet der Kinderheilkunde konzentriert und stellt dort z.B. beim Morbus hämolyticus neonatorum durch Rh-Inkompatibilität eine absolute Indikation dar, während er beim Erwachsenen relativ selten und im Sinne einer ultima ratio, vor allem bei Intoxikationen und Transfusionszwischenfällen praktiziert wird. Das erklärt, warum Untersuchungen zu Mortalität und Nebenwirkungen bei der Austauschtransfusion vor allem in der pädiatrischen Fachliteratur zu finden sind.

4.3.1 Mortalität

" Nach allgemeiner Übereinkunft wird zur Mortalität der Austauschtransfusion jeder Todesfall innerhalb 6 Stunden ab Beginn der Austauschtransfusion gerechnet " (BELOHRADSKY, 1981. S. 68; WELDON et al., 1962).

Obwohl sich ein Teil der Literatur der Tabelle 5 auf den tödlichen Ausgang noch Tage nach der Austauschtransfusion bezieht, bewegt sich die Mortalität (BELOHRADSKY, 1981) bei 1,26 % (85 Todesfälle bei 6737 Austauschtransfusionen) und bei 1,86 % (72 Todesfälle bei 3876 Austauschtransfusionen).

Nach BELOHRADSKY (1978) ist die Mortalitätsrate seit 1950 im Abnehmen begriffen, bis zum gegenwärtigen Stand von weniger als 1 %. SCHNEIDER und SCHORER (1982) erklären sich diesen Sachverhalt mit der ausschließlichen Verwendung von Frischblutkonserven und der Intensivierung der Überwachungsmaßnahmen beim Einsatz der Austauschtransfusion.

Ergänzend sei bemerkt, daß sich hinter dem Begriff Mortalität Variablen verbergen, die einer genauen Abklärung bedürfen wie Gesundheitszustand des Patienten, Reaktion auf der Spenderblut, Gewinnung und Aufbereitung des Bluts.

4.3.2 Komplikationen und Nebenwirkungen

Sinnvollerweise kann man differenzieren :

Nebenwirkungen auf Organsysteme, Nebenwirkungen auf humorale und zelluläre Systeme, allgemeine Komplikationen.

Die Aufteilung folgt in weiten Teilen der Systematik BELOHRADSKYS (1981) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Literaturauswahl zur Frage der Entwicklung der Mortalität der Austauschtransfusion in den Jahren 1950 bis 1976 (BELOHRADSKY, 1981, S. 69)

Autoren (Referenzen)	Beobachtungs- zeitraum	Zahl der Aus- tauschtrans- fusionen	Zahl der durch Aus- tauschtransfusion behandelten Neu- geborenen	Zahl der Todesfälle 2 % (=18)
VAN PRAAG (1961)	1950 - 1956	?	882	21
BOGGS, WESTPHAL (1960)	1953 - 1958	1139	656	
	1958 - 1959			
JABLONSKI (1962)	1954 - 1960	558	?	8
Sammelstatistik WELDON, ODELL (1968)	1958 - 1960	2036	?	27
WELDON, ODELL (1968)	1957 - 1963	351	232	2
FISCHER, WITTE (1960)	bis 1960	444	382	9
PANAGOPOULOS et al. (1969)	1962 - 1966	606	502	4
DIAMOND (1966)	1962 - 1964	120	108	8
GALLASCH (1968)	1962 - 1968	?	149	3
LÖHR, ODUM (1972)	1965 - 1970	265	222	2

Fortsetzung Tabelle 3

Autoren (Referenzen)	Beobachtungs- zeitraum	Zahl der Aus- tauschtrans- fusionen	Zahl der durch Aus- tauschtransfusion behandelten Neu- geborenen	Zahl der Todesfälle
NICOLOPOULOS et al. (1972)	1965 - 1970	840	?	0,25% (=2)
ROSEGGER et al. (1978)	1968 - 1976	?	462	3
BINDER et al. (1974)	1969 - 1972	238	159	0
TAN et al. (1976)	bis 1976	140	122	2
Gesamt	1950 - 1976	6737	3876	109

4.3.2.1 Nebenwirkungen auf Organsysteme

4.3.2.1.1 Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem

Apparatur und technisches Handhaben bestimmen die Häufigkeit von Thrombo- und Luftembolien, besonders von Pfortaderventhrombosen in der Pädiatrie (MENZEL et al., 1972; KITTERMANN et al., 1970; BINDER et al., 1974). Als Komplikationen des Umbilicalarterienkatheterismus werden beschrieben : falsches Aneurysma der Aorta abdominalis (MALLOY et al., 1977), Hämoperitoneum (HILLIARD et al., 1979), Paraplegie (AZIZ et al., 1973); des weiteren die Luftembolie (KITTERMANN, 1970), portale Hypertension (KOBAYASHI et al., 1975) und extrahepatische Pfortaderstenose (ERNST, 1976).

Gefäßperforationen beim Einführen der Venen- oder Arterienkatheter (HILLARD et al., 1979; AZIZ et al., 1973; RUBATELLI et al., 1978) haben oft letale Konsequenzen.

Bei längerer Verweildauer des Plastikkatheters (mehr als 6 Stunden) können aufsteigende Infektionen, schlimmstenfalls Osteomyelitis, Meningitis, Endocarditis oder Sepsis die Folge sein.

Einer Volumenüberbelastung des Kreislaufs kann präventiv durch exakte Bilanzierung der Blutvolumina begegnet werden (DRUMMOND, 1943).

Es sind Herzrhythmusstörungen bei intracardialen Kathetern und extrem selten Herzinfarkte und Herzversagen (bei vorgeschädigtem Herzen) beschrieben worden (VAN DER HAUWAERT et al., 1967; ARTESE et al., 1978; PENNAFORTE et al., 1973).

4.3.2.1.2 Nebenwirkungen auf die Lungen und ihre Funktionen

BELOHRADSKY (1981) erwähnt das normovolämische Lungenödem (pulmonale Hypersensitivitätsreaktion) als Folge einer Transfusion HLA - nichtidentischer Leukoagglutinine oder als Folge der Übertragung von Mikrothromben mit Symptomen wie pulmonaler Hypertension, verminderten Sauerstoffverbrauchs und metabolischer Azidose

(MARSHALL et al. 1974)

Die Entwicklung von feineren Mikrofiltern und die verkürzte Lagerung von Blutkonserven wird präventiv eine Mikroaggregatbildung von Leukozyten und Thrombozyten und pulmonale Mikroembolien reduzieren können (DHUNRANDHAR, 1979; BARRET, 1975).

4.3.2.1.3 Nebenwirkungen auf renale Funktionen

Am Tier sind Auswirkungen des wechselnden Hämatokrits auf die glomeruläre Filtrationsrate beschrieben, beim Menschen bis jetzt allein die Nierenarterienembolie oder -thrombose als renale Affektion.

4.3.2.1.4 Nebenwirkungen auf den Magen-Darmtrakt

Unklar scheint die Bedeutung der Austauschtransfuion für das Entstehen der nekrotisierenden Enterokolitis beim Neugeborenen zu sein (BELOHRADSKY, 1981).

Spontane Darmperforationen hängen offensichtlich mit einer Fehllage des Venenkatheters und konsekutiver Darmminderdurchblutung zusammen (CORBERAND et al., 1972; SOMMERSCHILD, 1972). Eine Bakterientoxinwirkung (KLIEGMAN et al., 1979) oder toxisches Plastikkathetermaterial (Editorial : LANCET, 1975) wird darüberhinaus in Erwägung gezogen.

4.3.2.1.5 Austauschtransfusion und retrolentale Fibroplasie

Das für die Neonatologie prekäre Problem der retrolentalen Fibroplasie bei Sauerstofftherapie (BARD et al., 1975; MIYAZAKI et al., 1978) scheint sich als mögliche Komplikation bei Austauschtransfusionen Neugeborener ebenfalls zu stellen. Diskutiert wird die stärkere O₂-Abgabekapazität des Hämoglobins erwachsener Spender, die zu

einer Rechtsverschiebung der O_2 -Dissoziationskurve führt (WHITE et al., 1976 (s. auch Abbildung 6).

4.3.2.1.6 Austauschtransfusion und intrakranieller Druck

BADA et al., 1979 untersuchten die Veränderungen des intrakraniellen Drucks bei Austauschtransfusionen bei Neugeborenen und registrierten die Druckschwankung bei Infusion und Aderlaß.

Auf der einen Seite scheint der fallende Druck beim Aderlaß einen geringeren zerebralen Blutfluß und damit einen verschlechterten Hirnmetabolismus zu bewirken, was eine schnelle Infusion des Blutes erforderlich macht.

Auf der anderen Seite existiert bei einem Frühgeborenen mit Atemdepression eine andere biologische Regulation : Hyperkapnie, Hypoxämie mit Folge von dilatierten Venen. Eine schnelle Infusion mit Steigerung des zerebralen Blutflusses könnte zu Rupturen der dilatierten choroidealen Kapillaren und der dilatierten subependymalen Venen kommen (vgl. auch FINBERG, 1977).

4.3.2.2 Nebenwirkungen auf humorale und zelluläre Systeme

4.3.2.2.1 Nebenwirkungen auf Gerinnungssystem und Thrombozyten

Für die Gefahr von Blutungen erwiesen sich folgende Faktoren verantwortlich :

- zufällige Überheparinisierung
- disseminierte intravasale Gerinnung durch Mikrothromben (DHURANDAR et al., 1979; BARRET et al., 1975) oder - der einzige Fall in der Literatur-durch Transfusion überwärmten Bluts (SESHADRI et al., 1979)
- Thrombozytopenie : der Grund für diese regelhafte Verminderung Thrombozyten von 5 - 7 Tagen Dauer nach Austauschtransfusionen

dürfte in der HLA-Inkompatibilität der Spenderthrombozyten liegen (HOWARD et al., 1976). Selten ist die Depression so intensiv, daß eine starke Blutungsneigung als Gefahr im Raume steht, hier sollte jedoch immer differentialdiagnostisch die " Posttransfusions-purpura " (antithrombozytäre Antikörper gegen Thrombozyten-Antigen Pl^{A1}) (HOWARD et al., 1976; SOULIER et al., 1976) in Betracht gezogen werden. BELOHRADSKY (1981) erwähnt, daß eine Thrombozytopenie vor und nach der Austauschtransfusion bei Behandlung einer bakteriellen Sepsis auf eine disseminierte intervasale Koagulation hinweisen kann

- transitorische Hypoproteinämie : hier wird die Verabreichung von Vitamin K nach einer Austauschtransfusion empfohlen.

4.3.2.2.2 Wirkung auf das Immunsystem

Gerade die immunologischen Reaktionen nehmen im Hinblick auf die Tatsache, daß bei jeder Austauschtransfusion lebendes Zellmaterial, mithin Antigene und Antikörper übertragen werden, ein weites Feld ein.

- polymorphikernige Granulozyten : einige Stunden nach Frischblut-Austauschtransfusionen kommt es reaktiv zu einer Mobilisierung der Knochenmarkreserven und zur Leukozytose (besonders segmentkernige Granulozyten, geringer Eosinophile), während direkt nach der Austauschtransfusion die Leukozytenzahl tiefer als vor dem Eingriff liegt (XANTHOU et al., 1973; BRIDGES et al., 1978). Im Unterpunkt 4.3.2.1.2 wurde schon auf die Wirkung von Leukoagglutininen (antileukozytäre Antikörper) hingewiesen, die bisher in der Literatur nur beim Erwachsenen beschrieben worden ist. Zur Funktionseinbuße gespenderter Granulozyten in Blutkonserven vgl. Kapitel 4.4.
- Monozyten : bei einer Halbwertszeit von 3 Tagen (Granulozyten : 6 - 8 Stunden) kommt es zu einer Anreicherung der Monozyten im Blut (XANTHOU et al., 1973). Negative Wirkungen nach der Transfusion homologer Monozyten sind bisher nicht gefunden worden.
- hämolytische Aktivität des Bluts : auch hier sind bis heute keine

Nebenwirkungen nach Übertragung von Komplementfaktoren gefunden worden.

Zum Einfluß des ACD-Bluts auf die hämolytische Aktivität des Bluts bzw. auf seine komplementvermittelten Funktionen :die komplementvermittelte Immunadhärenz bleibt bewahrt, während die komplementvermittelten Granulozytenfunktionen (Bakterizidie , Phagozytose) extrem gemindert werden (YU et al., 1975), siehe Abbildung 13 (BELOHRDASKY, 1981, S. 144).

- B-Lymphozyten-System : BELOHRDASKY (1981) differenziert zwischen Wirkungen, die von einem intaktem B-Zell-System ausgehen und solchen, die das B-Zell-System durch die Austauschtransfusion treffen.

Erstere lassen sich als antikörper-vermittelte Transfusionsreaktionen beschrieben, mit Antigen-Antikörperreaktionen im HLA-System, in Blutgruppensystemen, bei Serumproteinen usw. Als Nebenwirkung auf das B-Zell-System haben verschiedene Autoren die transfusionsbedingte Suppression der körpereigenen Antikörperproduktion bei Kindern untersucht, die jedoch nicht mit einer länger dauernden oder erheblich gesteigerten Infektionsanfälligkeit einherzugehen scheint (NEJEDLA, 1966, 1967, 1970).

- T-Lymphozyten-System : die zytotoxischen Eigenschaften der " Killer- " Lymphozyten benannten T-Lymphozyten führen zu immunologischen Reaktionen, die in der graft-versus-host-reaktion (gvh-Reaktion) ihren dramatischen Ausdruck findet (zur Pathogenese der graft-versus-reaktion vgl. ELKINS, 1971).

Vor allem bei Erwachsenen mit schweren primären Immundefekten oder sekundären Immundefizienzen (Tumor-, Leukämiepatienten (GRAW et al., 1970) wurde die gvh-Reaktion nach Knochenmarkstransplantation, Bluttransfusionen oder Blutaustauschtransfusionen beobachtet.

In ihrer akuten und chronischen Verlaufsform wurde sie bei Kindern noch nicht beschrieben (TURNER, 1973; HUBER-FICKLER, 1979).

Ein interessantes theoretisches Denkmodell wäre in diesem Zusammenhang die Theorie von SCHWARTZ (1974), nach der mit intrauterinen Transfusionen oder Austauschtransfusionen, Ergebnissen im Tierexperiment vergleichbar, Voraussetzungen für die Genese von Krebs oder Autoimmunkrankheiten im Sinne einer chronischen gvh-Reaktion

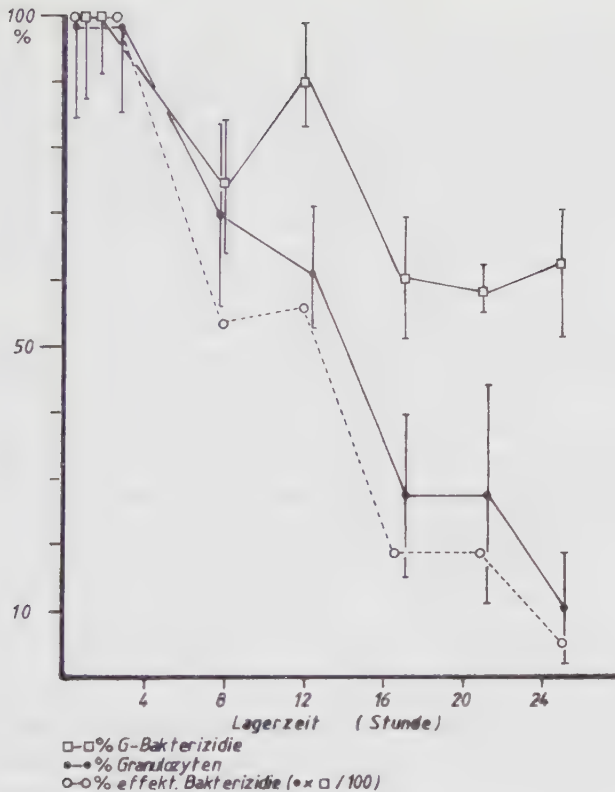


Abb. 9: Verlust des granulozytären Bakterizidieeffekts unter dem Einfluß der Lagerdauer bei 20° C.
G-Bakterizidie = granulozytäre Bakterizidie in % des Ausgangswertes; Granulozyten = Granulozytenanzahl in % des Ausgangswertes; effekt. Bakterizidie = gesamte Bakterizidiefähigkeit in % des Ausgangswertes.
Die Werte sind Mittelwerte mit Standardabweichung aus vier Versuchsansätzen mit dem Blut eines Erwachsenen und nach Zusatz eines opsonisierenden komplementaktiven Vollserums.

oder einer Immuntoleranz produziert werden.

Die Absolutzahl der Lymphozyten (B- und T-Lymphozyten), die kurz nach der Blutaustauschtransfusion unter dem Normwert liegt,

verbessert sich nach dem 1. Tag sehr schnell (PRINDULL, 1974), ebenso wie die Funktionskapazität der T-Lymphozyten (XANTHOU, 1977). Ein abschließendes Urteil über Gefahren und Nebenwirkungen läßt sich, da Langzeitbeobachtungen oder Untersuchungen zum Verhältnis von Helfer- und Suppressorzellen bei Austauschtransfusionen noch fehlen, nicht fällen.

4.3.2.2.3 Wirkung auf endokrine Systeme, Serumelektrolyte und Säure-Basen-Haushalt

Nach BELOHRADSKY (1981) kann man die Ursachen der veränderten Serumhormonspiegel gliedern :

- a. Konservierungsmittel oder Antikoagulation im Spenderblut,
 - b. Ausspülen von Hormonen bei der Austauschtransfusion (" wash-out " Effekt),
 - c. Streß auf Grund der venösen oder arteriellen Gefäßkatheterisierung,
 - d. Temperatur des Austauschbluts.
-
- Insulin und Wachstumshormon : die Glucose im ACD-Blut bewirkt über eine Hyperglycämie die Ausschüttung von Insulin und Wachstumshormon mit einer konsekutiven, in der Regel nicht bedrohlichen Hypoglycämie (MILNER et al., 1966). Blutzuckerkontrollen werden routinemäßig bei der Überwachung der Austauschtransfusion vorgenommen.
 - ACTH und Glucocorticoide : daß bei arteriellen Kathetern eine stärkere Hormonsekretion als bei venösen erfolgt, - von ACTH und Glucocorticoiden (MILNER et al., 1976) und auch von Insulin und Wachstumshormon (MILNER et al., 1966) -, erklären die Autoren mit dem Faktor Streß.
 - Parathormonsekretion : das Citrat im ACD-Blut läßt den Plasmaspiegel ionisierten Calciums sinken, was zu einer Ausschüttung von Parathormon und nachfolgender Mobilisierung von Calcium und Phosphor führt (MILNER et al., 1975).

- Renin : SPENNATI et al. (1979) beobachteten eine gesteigerte Synthese und Sekretion, FRANGATOS et al. (1978) hingegen weder eine Angiotension I-Blutspiegelerhöhung noch bedeutsame Blutdruckänderungen während der Austauschtransfusion.
- Schilddrüsenhormone : auf Grund einer schnell einsetzenden Homöostase ergeben sich trotz des " wash-out "-Effekts keine nennenswerten klinischen Nebenwirkungen (LANGER et al., 1977).

Verwiesen sei auf eine Arbeit von CSER und MILNER (1974), die die metabolischen und hormonellen Veränderungen während der Austauschtransfusion mit Heparin- oder ACD-Blut vergleichen.

In Tabelle 4 und 5 und in Abbildung 10 sind die gemessenen Plasmakonzentrationen der Hormone und Metaboliten während und nach der Austauschtransfusion dargestellt. Die signifikantesten Ergebnisse sind die Stimulierung der Insulinsekretion durch ACD-Blut und die Induktion der Lipolyse durch Heparinblut.

Die Wirkungen von ACD-Blut auf den Elektrolythaushalt sind beträchtlich (vgl. auch Kapitel 3.2.3).

- Kalzium : durch den kalziumbindenden Effekt des Zitrats kommt es vorübergehend zur Hypokalzämie. Vorsicht geboten ist bei Neugeborenen mit funktioneller Unreife der Leber : zusammen mit einer Hyperkaliämie kann sie zu Herzrhythmusstörungen führen (ARTESE et al., 1978).
- Kalium : die potentiell bedrohlichen Nebenwirkungen der Hyperkaliämie wurden schon in Kapitel 3.5.3. diskutiert.
- Natrium : DOYLE et al. (1978) postulieren einen Zusammenhang von Hyponatriämie und intrakraniellen Blutungen bei Früh- und Neugeborenen, während STELLE et al. 1977 ihn in ihren Untersuchungen nicht nachvollziehen konnten.

Der Plasmaspiegel von Chlorid scheint bei ACD-Blut zu sinken, der von Phosphat zu steigen, der von Magnesium keinen größeren Veränderungen unterworfen zu sein.

Kupferhaltiges Austauschtransfusionsbesteck kann über einen

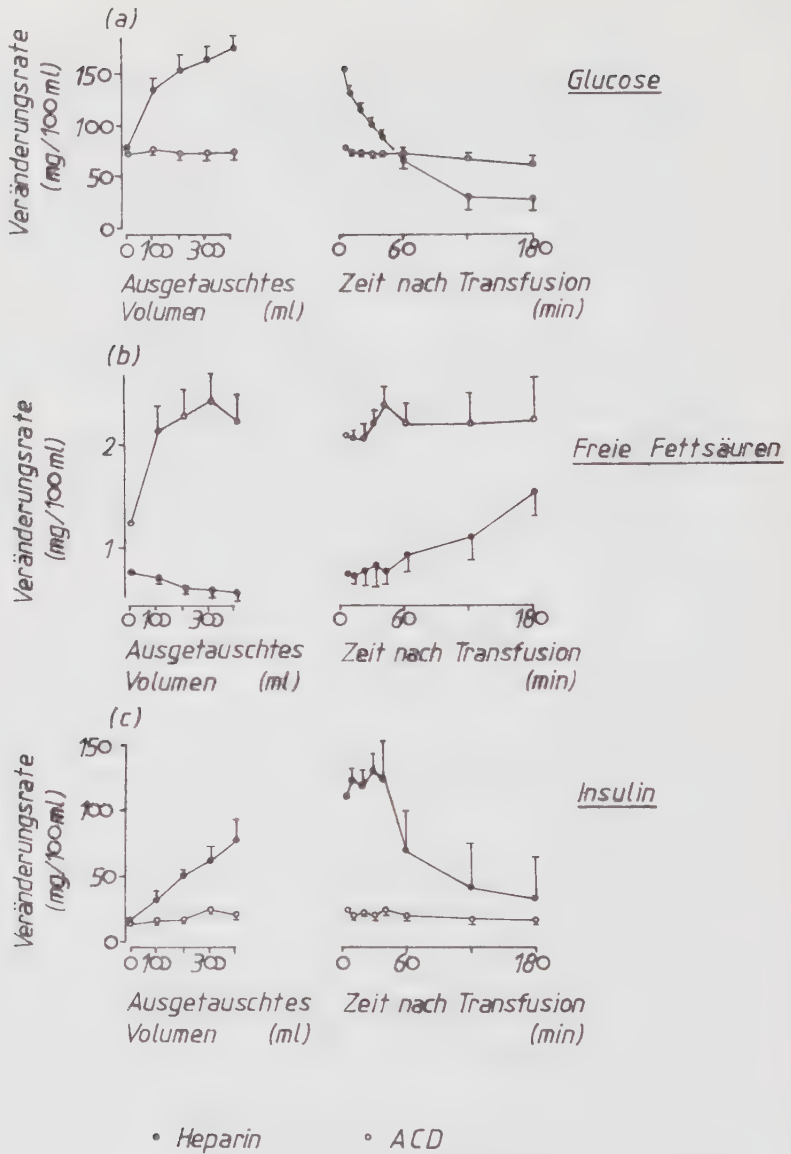


Abb. 10: Glucose-, freie Fettsäure- und Insulinveränderungen während und nach der Austauschtransfusion

Tabelle 4: Glucose-, freie Fettsäure-, Insulin- und Wachstumshormonkonzentrationen während der Austauschtransfusion mit ACD- und Heparinblut

	Donor	0 ml	100 ml	200 ml	300 ml	400 ml
<u>ACD</u>						
Glucose (mg/100 ml)	515 ± 19	79 ± 10	135 ± 8	155 ± 11	166 ± 10	176 ± 11
FFS (μmol/l)	407 ± 68	782 ± 86	733 ± 104	628 ± 70	617 ± 60	578 ± 71
Insulin (μU/ml)	14 ± 3	17 ± 3	31 ± 6	50 ± 7	63 ± 12	78 ± 16
STH (ng/ml)	1,7 ± 0,7	35 ± 5	34 ± 6	33 ± 6	37 ± 5	40 ± 5
<u>Heparin</u>						
Glucose (mg/100 ml)	77 ± 7	75 ± 5	78 ± 6	74 ± 8	74 ± 7	75 ± 8
FFS (μmol/l)	604 ± 150	1272 ± 198	2147 ± 197	2290 ± 213	2429 ± 265	2249 ± 343
Insulin (μU/ml)	33 ± 8	15 ± 3	18 ± 4	17 ± 2	25 ± 5	21 ± 2
STH (ng/ml)	2,0 ± 0,4	40 ± 10	25 ± 4	19 ± 3	23 ± 4	20 ± 3

Tabelle 5: Glucose-, freie Fettsäure-, Insulin- und Wachstumshormonkonzentrationen nach der Austauschtransfusion mit ACD- und Heparinblut

	5 min.	10 min.	20 min.	30 min.	40 min.	60 min.	120 min.	180 min.
<u>ACD</u>								
Glucose (mg/100 ml)	154 ± 12	131 ± 11	116 ± 9	101 ± 9	89 ± 9	66 ± 7	37 ± 5	33 ± 5
FFS (μmol/l)	757 ± 130	748 ± 98	804 ± 89	864 ± 136	792 ± 133	950 ± 161	1126 ± 150	1630 ± 156
Insulin (μU/ml)	109 ± 26	122 ± 28	118 ± 22	131 ± 27	123 ± 26	69 ± 17	41 ± 10	33 ± 11
STH (ng/ml)	36 ± 6	34 ± 5	30 ± 5	34 ± 5	36 ± 7	47 ± 12	36 ± 12	17 ± 4
<u>Heparin</u>								
Glucose (mg/100 ml)	79 ± 9	75 ± 9	74 ± 9	73 ± 9	73 ± 9	74 ± 8	67 ± 6	61 ± 7
FFS (μmol/l)	2083 ± 270	2303 ± 272	2454 ± 425	2222 ± 370	2057 ± 360	2126 ± 288	1900 ± 266	1836 ± 298
Insulin (μU/ml)	23 ± 4	20 ± 4	22 ± 4	20 ± 3	24 ± 5	19 ± 4	17 ± 3	16 ± 2
STH (ng/ml)	21 ± 4	23 ± 4	22 ± 5	24 ± 7	27 ± 9	28 ± 7	26 ± 9	24 ± 5

angestiegenen Kupferspiegel zur intravasalen Hämolyse, Agglutination von Erythrozyten, kompetitiver Hemmung der Bilirubin-Eiweißbindung oder Enzymtoxizität führen (BLOMFELD, 1969).

Auf Grund der Ansäuerung durch Zitrat im ACD- oder CPD-Blut und des steigenden Lactatspiegels aus gelagerten Erythrozyten, kommt es bei Transfusion dieses Bluts zu einem pH-Abfall (MCRAE, 1965).

Deshalb sprechen sich einige Autoren für die präventive Zufuhr von alkalisierenden Substanzen bei Austauschtransfusionen aus (HERVEI et al., 1976).

4.3.2.2.4 Wirkungen auf Erythropoese, Plasma- und Erythrozytenvolumen, Hämoglobinmasse

Da die Forschungsergebnisse zu diesen Parametern noch sehr vage sind, sei auf die Darstellung der Untersuchungen verschiedener Autoren zu den Wirkungen auf Erythropoese, Plasma-, Erythrozytenvolumen und Hämoglobinmasse bei BELOHRADSKY (1981) verwiesen.

4.3.2.3 Allgemeine Komplikationen

4.3.2.3.1 Infektionsübertragung

Neben der Übertragung von Infektionskrankheiten (Hepatitis, Cytomegalie und-in jüngster Zeit im Brennpunkt-von AIDS), die schon in Kapitel 3.5.4 erörtert wurde, besitzt die Transfusion von Blut, das mit endotoxin-produzierenden, vor allem gram-negativen Bakterien kontaminiert ist und schlimmstenfalls zum septischen Schock führt, (vgl. auch 3.4.6.1), einige klinische Relevanz. Es entbehrt nicht einer gewissen makaberen Ironie, daß die zur Behandlung der bakteriellen Sepsis bei Kindern eingesetzte Austauschtransfusion, kausaler Faktor bei der Sepsisentstehung sein kann.

Drei Eintrittspforten bestehen :

1. Unsteriles Transfusionsbesteck.
2. Kontaminierte Blutkonserven.
3. Einstichstellen der Kanüle oder des Katheters.

HABIBI und SALMON (1972) nennen eine Letalität von 56 % beim bakteriellen Schock, verursacht durch Bluttransfusionen.

Die Gefahr ascendierender Infektionen war schon unter Punkt

4.3.2.1.1 angesprochen worden.

4.3.2.3.2 Austauschtransfusion und Wärmehaushalt

Unterkühltes Blut birgt Risiken und Probleme. Besonders Temperaturen unter 20⁰ C führt zu Nebenwirkungen, denen man mit der spontanen Aufwärmung auf Raumtemperatur oder durch Wasserbad und Wärmespirale zu begegnen sucht (Literatur speziell zu unterkühlungsbedingten Nebenwirkungen bei Austauschtransfusion : HEY et al., 1969; MCRAE, 1969; DIWORTH, 1973; HUGHES-DAVIES, 1969). Ein Fall von Überwärmung von Blut und nachfolgender disseminierter intravasaler Gerinnung war schon in Kapitel 4.3.2.2.1 erwähnt worden (SESHADRI et al., 1979).

4.3.2.3.3. Austauschtransfusion und Serumspiegel von Medikamenten

BELOHRASKY (1981) verweist auf die wenigen Untersuchungen zu diesem Thema, die sich vorwiegend auf die Veränderungen des Plasmaspiegels von Herzglykosiden und Antibiotica beziehen (YAKATAN et al., 1978; ROSEGGER et al., 1977; OLTART et al., 1972; ASSAEL et al., 1977; KESSLER et al., 1980; KLIEGMAN et al., 1980). KESSLER et al. 1980 konnten nachweisen, daß Chloramphenicol mittels Austauschtransfusion aus dem Körper eliminiert werden kann, was bei Chloramphenicol-Intoxikationen die Austauschtransfusion als ein besonders bedeutendes therapeutisches Instrument erscheinen läßt.

4.3.2.3.4 Langzeitwirkungen von Austauschtransfusionen, besonders bei Kindern

Da eine ausreichende Anzahl längerfristiger Studien zum Problem der Spätfolgen - Induktion von Malignomen durch Übertragung onkogener Viren oder Partikel, Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen, Wirkungen auf Intelligenz- und Körperreife, gerade bei Austauschtransfusionen Neugeborener und bei intrauterinen Bluttransfusionen - nicht vorliegt, sieht man sich vor eine große Anzahl offener Fragen gestellt (BELOHRADSKY, 1981).

4.3.2.4 Transfusionszwischenfälle durch Blutgruppeninkompatibilität

Zum Problem der Transfusionsreaktionen auf Grund inkompatiblen Spenderbluts sei auf die Ausführungen in Kapitel 3.4.1 und 3.4.2 verwiesen.

4.4. Diskussion

Es scheint sinnvoll, den Einsatz und die Wirksamkeit der Austauschtransfusion in der Pädiatrie und in der Erwachsenenmedizin getrennt zu diskutieren.

Ein augenfälliger Punkt ist die Perfektionierung und die präzise technische Handhabung der Austauschtransfusion beim Neugeborenen im Gegensatz zur größeren Unreife der Methode in der Erwachsenenmedizin. Seine Ursache hat diese Entwicklung vor allem in der unterschiedlichen Häufigkeit der Anwendung und der Frage der Indikation.

In der Pädiatrie legitimiert sich die Austauschtransfusion als absolute Indikation und bedeutsamstes therapeutisches Instrument bei Hyperbilirubinämien, sei es auf Grund von schwerer Rh-Inkompatibilität, (die hier stellvertretend für andere gravierende Blut-

gruppenunverträglichkeiten zwischen Mutter und Kind genannt sei) oder einer idiopathischer Natur.

Die Austauschtransfusion erweist sich in diesen Fällen lebensrettend für das Kind, da es keine alternativen therapeutischen Ansätze bei einem schweren Verlauf der Krankheit gibt (auf die Möglichkeit der Phototherapie oder der Induktion der Leberenzyme bei leichter Hyperbilirubinämie soll hier nicht weiter eingegangen werden).

Der Einsatz der Austauschtransfusion bei Sepsis oder bakteriellen Infektionen in der Pädiatrie wird kontrovers diskutiert :

Ausgehend von der Forderung einer kausalen Therapie, kann die Austauschtransfusion bei Infektionen nur supportiven Charakter haben, da einer antibiotischen Behandlung immer der Vorzug gegeben werden muß. Dieser Überlegung trägt die Tatsache Rechnung, daß in der Literatur vorwiegend kasuistische Einzeldarstellungen (Kapitel 4.2.1.2) zu finden sind.

Etwas anders stellt sich der Einsatz der Austauschtransfusion bei der bakteriellen Sepsis, besonders im Neugeborenenalter, dar.

Unbestritten ist auch hier der Antibiotikaeinsatz, über die kausale Wirksamkeit der Austauschtransfusion existieren verschiedene Meinungen; sie reichen vom therapeutischen Nihilismus bis optimischen Empfehlung (z.B. BÉLOHRADSKY; 1981, der auch versucht, die Parameter der klinischen Wirksamkeit, wie Bakterizidie zu verifizieren).

Die Befürwortung ist im Angesicht der Tatsache zu verstehen, daß die Morbidität und Letalität bei Neugeborenen-sepsis seit Jahren unverändert hoch ist.

In der Erwachsenenheilkunde nehmen der schwere ABO-Zwischenfall oder allgemeiner, massive transfusionsbedingte Blutgruppenunverträglichkeiten, den ersten Rang ein. Eine weiteren Indikation ist die Intoxikation (Stoffwechselgifte, exogene Toxine, Pharmaka).

Früher häufiger eingesetzt, wurde mit Entwicklung ungefährlicher, alternativer Methoden wie Plasmapherese, Hämodialyse, Plasmatransfusion, Hämo-perfusion, Hämodilution die Anwendung der Austauschtransfusion auf diesem Gebiet reduziert.

Zum Einsatz bei Infektionen und Septitiden finden sich in der

Literatur, wie erwähnt, nur unsystematische Einzeldarstellungen, vor allem als ultima ratio in verzweifelten Situation. Es ist ein Dilemma, daß kontrollierte klinische Studien gerade zu dieser Problemstellung fehlen.

Zur Frage der Risiken und Nebenwirkungen der Austauschtransfusion sei folgendes bemerkt :

die Nebenwirkungen und Risiken scheinen nur den Einsatz bei absoluter Indikation zu rechtfertigen. Besondere Aufmerksamkeit verdient neben der Mortalität die Infektionsübertragung^{*)}. Gerade in jüngster Zeit hat die Vermutung, AIDS könne mit Blut übertragen werden, großes Aufsehen und heftige Diskussionen produziert. Die Öffentlichkeit war sensibilisiert für Probleme, die mit der Gewinnung und Übertragung von Fremdblut verbunden sind wie die Auswahl des Spenders, internationale Organisation der Blutspendedienste, Blutbanken. Die Transfusion von Blut erschien in diesem Licht nicht nur nicht unbedenklich, sondern gefährlich. Dennoch bleibt unwidersprochen, daß der Einsatz von Bluttransfusion in der Unfallmedizin und Chirurgie, der von Austauschtransfusionen bei Rh-Inkompatibilität zwischen Mutter und Kind und bei Intoxikationen seinen festen Platz in der Medizin hat.

Dies leitet über zu rechtlichen Erwägungen, die mit der Übertragung von Fremdblut verbunden sind.

Da die Bluttransfusion einen Eingriff in die Integrität des Menschen darstellt und damit als Körperverletzung gilt , bedarf sie der Aufklärung über Gefahren für den Patienten und seiner Zustimmung. Einzige Ausnahme ist die Notfallsituation, bei der die Einwilligung des Patienten vorausgesetzt wird. Problematische rechtliche Situation ergeben sich bei bestimmten religiösen Gruppen, die den Einsatz der Bluttransfusion grundsätzlich ablehnen.

Einen allgemeinen orientierenden, aber nicht verbindlichen Charakter haben die schon angesprochenen " Richtlinien mit Informationen zur

*) Man versucht die Gefahr der Hepatitis-B-Infektion möglichst gering zu halten, indem man das Blut auf HbsAg untersucht; das infektiöse Agens der Non A-Non B-Hepatitis läßt sich bis heute nicht routinemäßig erfassen.

Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion ".

Abschließend und zusammenfassend sei bemerkt, daß die Transfusion von Blut, ihrem Charakter nach eine Transplantation fremden Gewebes mit all den verbundenen Gefahren und Nebenwirkungen, den rechtlichen Implikationen, in einem inzwischen wieder kritischerem Licht betrachtet werden muß: eine Entwicklung, die Parallelen in der ganzen Geschichte der Transfusionsmedizin mit ihrem Wechsel von therapeutischer Euphorie und kritischer Abwägung oder Ablehnung, aufweist.

5. LITERATUR

1. Agote, L. : Nuevo praedimento para la transfusion del sangre.
An. Inst. Clin. Med., B. Aires, (Januar 1915);Zit.n.113.
2. Allen, F., Diamond, L., Vaughan, V. : Erythroblastosis fetalis.IV.
Prevention of kernicterus. Am. J. Dis. Child., 80 : 779 - 786 (1950)
3. Allgöwer, M. : Allgemeine und spezielle Chirurgie. Springer Verlag,
Berlin (1976)
4. Alter, H.J. , Purcel, R.H., Holland, P.V., Feinstone, S.M., Morrow,
A.G., Moritsugu, Y. : Clinical and serological analysis of trans-
fusionassociated hepatitis. Lancet, 2 : 838 (1975);Zit.n. 204
5. Ammann, A.J., Cowan, M.J., Wara, D.W., Weintrub, P., Dritz, S.,
Goldman, H., Perkins, H.A. : Acquired immunodeficiency in an infant:
possible transmission by means of blood products. Lancet, 1 :
956 - 958 (1983)
6. Aranda, J.V., Sweet, A.Y. : Alterations in blood pressure during
exchange transfusion. Arch. Dis. Childh., 52 : 545 - 548 (1977)
7. Arnold, D., Alford, K.: A new technic for replacement transfusion in
the treatment of hemolytic diseases of the newborn infant.
J. Pediatr., 32 : 113 - 117 (1948);Zit.n.162
8. Artese, D., Catalini, C., De Santis, L., Di Nichola, A., Vesi, G. :
Considerazioni clinico elettrocardiografiche su di un caso di aritmia
parasistolica, in corso di exsanguinotransfusione. Minerva Pediatr.,
30 : 571 - 578 (1978)
9. Assael, B.M., Caccamo, M.L., Gerna, M., Latini, R., Mandelli, M.,
Marini, A., Sereni, F., Tognoni, G. : Effect of exchange transfusion
on elimination of theophylline in premature neonates. J. Pediatr.,
91 : 331 - 332 (1977);Zit.n.19
10. Aziz, E.M., Robertson, A.F.: Paraplegia : A complication of umbi-
lical artery catheterization. J. Pediatr., 82 : 1051 - 1052 (1973);Zit.n.19
11. Bada, H.S., Chua, C., Salmon, J.H., Hajjar, W. : Changes in intra-
cranial pressure during exchange transfusion. J. Pediatr., 94 :
129 - 132 (1979)
12. Bard, H., Cornet, A., Orgnin, J., Doray, B.H. : Retrolental fibro-
plasia and exchange transfusion. Pediatr. Res., 9 : 362 (1975)
13. Barnett, T.M. : Blood transfusion in treatment of malaria hemo-
globinurie. U.S. Vef. Bur. Med. Bull., 6 : 688 - 691 (1930)
14. Barrett, J., Davidson, I., Dhurandhar, H.N., Miller, E., Litwin, M.S.:
Pulmonary microembolism associated with massive transfusion. II.
The basic pathophysiology of its pulmonary effects. Ann. Surg., 182:
56 - 61 (1975)

15. Baumgarten, R., Fengler, J.D., Markus, R.: Frühdiagnose und Therapie des Coma hepaticum bei Virushepatitis. Theoretische Konzeptionen und praktische Möglichkeiten. Z. Ärztl. Fortbild. (Jena), 76 (7) : 286 - 288 (1982)
16. Beigel, H. : Die Krankheiten des weiblichen Geschlechtes vom klinischen, pathologischen und therapeutischen Standpunkt aus dargestellt. 2 Bde., Stuttgart (1875)
17. Belohradsky, B.H., Roos, R., Marget, W. : Exchange transfusion in neonatal septicemia. Clinical and immunological results in vivo and in vitro. Infection, Suppl 1, Vol. 6 : 139 - 143 (1978)
18. Belohradsky, B.H. : Austausch-Transfusion bei Neugeborenen-Sepsis. Fortschr. Med., 96 : 2052 (1978 a)
19. Belohradsky, B.H. : Immunität und Infektion des Neugeborenen : Immuntherapeutischer Einfluß des Blutaustauschs. Urban & Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore (1981)
20. Bergmann, E.v. : Die Schicksale der Transfusion im letzten Decenium. Hirschwald, Berlin (1883); Zit.n.151
21. Bernard, J., Bessis, M. : Réflexions sur le traitement des leucoses aiguës par l' exsanguino-transfusion. Le sang, 19 : 49 - 57 (1948)
22. Berman, B., Krieger, A., Naiman, J.L. : A new method for calculating volumes of blood required for partial exchange transfusion. J. Pediatr., 94 : 86 - 89 (1979)
23. Bessis, M., Bernard, J. : Indications de l'exsanguino-transfusion en dehors de la maladie hémolytique du nouveau-né. Le sang, 19 : 40 - 49 (1948); Zit.n.24
24. Bessis, M. : The use of replacement transfusion in diseases other than hemolytic disease of the newborn. Blood, 4 : 324 (1949); ref. Dtsch. med. Wschr., 935 (1949)
25. Betke, K., Keller, W. : Icterus neonatorum gravis ohne Inkompatibilität und Austauschtransfusion. Die Medizinische, 25 : 947 - 951 (1957)
26. Binder, C., Weissenbacher, G. : Komplikationshäufigkeit venöser und arterio-venöser Austauschtransfusionen beim Neugeborenen. Mschr. Kinderheilk., 122 : 767 - 771 (1974); Zit.n.19
27. Blomfield, J. : Copper contamination in exchange transfusions. Lancet, 1 : 731 - 732 (1969)
28. Blundell, J. : Experiments of the Transfusion of Blood by the Syringe. Medico-chirurgical Transactions, 9 (1) : 56 - 92 (1818); Zit.n.206

29. Blundell, J. : Researches physiological and pathological; instituted principally with a view to the improvement of medical and surgical practise. Cox, London (1824);Zit.n.151
30. Boggst, T.R., Westphal, M.C. : Mortality of exchange transfusion. Pediatrics, 26 : 745 - 756 (1960);Zit.n.19
31. Bossi, E., Meister, B., Pfenninger, J. : Exchange transfusion for severe neonatal septicemia (letter). Pediatrics, 67 (6) : 941 (1981)
32. Bridges, C.G., Yamamura, M., Valdimarsson, H. : Polymorphnuclear leucocyte function after storage. Lancet, I : 285 (1978)
33. Brown-Séquard, Ch.-E. : Note sur les modifications que subissent les globules circulaires du sang de mammifère injectés dans le système circulatoire des oiseaux... Journ. de physiol., 1 : 173 (1858);Zit.n.206
34. Buess, H. : Der Ausbau der Bluttransfusion in neuester Zeit. Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss., 9 : 248 - 269. Mit Bibliographie. (1953);Zit.n.41
35. Buess, H. : Zur Vorgeschichte der Bluttransfusion. Ciba-Zeitschrift, 7 : 2610 - 2611 (1956)
36. Buess, H. : Die Bluttransfusion im Anschluß an die Entdeckung des Blutkreislaufs. Ciba-Zeitschrift, 7 : 2612 - 2617 (1956)
37. Buess, H. : Die Lehre von der Bluttransfusion im 17. Jahrhundert. Ciba-Zeitschrift, 7 : 2618 - 2621 (1956)
38. Buess, H. : Die Bluttransfusion im Zeitalter der Naturphilosophie. Ciba-Zeitschrift, 7 : 2622 (1956)
39. Buess, H. : Die Bluttransfusion als vorwiegend hämodynamisch wirkender Blutersatz. Ciba-Zeitschrift, 7 : 2624 - 2631 (1956)
40. Buess, H. : Die Bluttransfusion im Lichte der exakteren Physiologie und Hämatologie. Ciba-Zeitschrift, 7 : 2632 - 2636 (1956)
41. Buess, H. : Der Ausbau des Transfusionsverfahrens auf serologischer Grundlage. Ciba-Zeitschrift, 7 : 2638 - 2643 (1956)
42. Bundsen, C.A. : Transfusion of blood in tuberculosis, report of 50 cases. Colorado med., 30 : 191 - 210 (1933)
43. Campbell, N., Stewart, I. : Exchange transfusion in ill newborn infants using peripheral arteries and veins. J. Pediatr., 94 : 820 - 822 (1979)
44. Casse, J. : De la transfusion du sang. Brüssel (1874);Zit.n.206
45. Christensen, R.D., Rothstein, G. : Exhaustion of mature marrow neutrophils in neonates with sepsis. J. Pediatr., 96 : 316 - 318 (1980)

- 46.Christensen, R.D., Bradley, P.P., Rothstein, G.: The leukocyte left shift in clinical and experimental neonatal sepsis. J. Pediatr., 98 : 101 - 105 (1981)
- 47.Christensen, R.D., Anstall, H.B., Rothstein, G.: Use of whole blood exchange transfusion to supply neutrophils to septic, neutropenic neonates. Transfusion, 22 (6) : 504 - 506 (1982 a)
- 48.Christensen, R.D., Bradley, P.P., Priebat, D.A., Anstall, H., Rothstein, G. : Granulocyte transfusion in septic canine neonates. Pediatr. Res., 16 : 57 - 59 (1982 b)
- 49.Christensen, R.D., Rothstein, G., Anstall, H.B., Bybee, B.: Granulocyte transfusion in neonates with bacterial infection, neutropenia and depletion of mature neutrophils. Pediatrics, 70 : 1 - 8 (1982 c)
- 50.Christensen, R.D., Anstall, H., Rothstein, G.: Neutrophil transfusion in septic neutropenic neonates. Transfusion, 22 : 151 - 153 (1982 d)
- 51.Coenen, : Soll man bei Schwarzwasserfieber lebendes Blut überleiten. Münch. med. Wschr. No. 11 (1919)
- 52.Collins, J.A. : Problems associated with massive transfusion of stored blood. Surgery, 75 : 274 - 295 (1974);Zit.n.81
- 53.Colona, F., Stormi, M. : L' exanguino transfusione nelle infezioni batteriche gravi del neonato pretermine. Minerva Pediatr., 34 (5) : 203 - 206 (1982 Mar)
- 54.Coltrat, D.J., Watson, D., Howard, M.R.: Effect of exchange transfusion on plasma digoxin levels. Arch. Dis. Child., 47 : 814 - 815 (1972)
- 55.Corberand, J., Andrien, P., Bierme, S., Bonen, B., Pris, J.: Perforation du tube digestif après exsanguino-transfusion. Complication singlière du cathéterisme des vaisseaux ombilicaux. Rév. Franc. Transfus. , 15 : 299 - 312 (1972)
- 56.Croizat et.al. : Lyon. méd.,180 : 477 (1948) ;Zit.n.162
- 57.Cosmi, E. : Exchange transfusion of the newborn infant : 199 - 220. In. : Marx. G.F. : Clinical management of mother and newborn, New York- Heidelberg - Berlin (1979)
- 58.Craske, J., Dilling, N., Stern, D.: An outbreak of hepatitis associated with intravenous injection of factor - VIII concentrate . Lancet, 2 : 221 (1975)
- 59.Crile, G.W. : Hemorrhage and Transfusion. New York - London (1909)Zit.n.151
- 60.Crombie, A.L.: Bluttransfusion im 17. Jahrhundert. Bild der Wissenschaft , 3 : 236 - 246 (1968)

- 61.Cropps, G.: Experience with a new isovolumetric exchange transfusion method. *J. Pediatr.*, 71 : 332 - 336 (1967);Zit.n.176
- 62.Cser, A., Milner, R.D.G.: Metabolic and hormonal changes during and after exchange transfusion with heparinized or ACD blood. *Arch. Dis. Childh.*, 49 : 940 - 945 (1974);Zit.n.19
- 63.Decastello, A.v., Sturli, A. : Über die Isoagglutinine im Serum... *Münch. med. Wschr.*, 49 (II) : 1090 - 1095 (1902);Zit.n.41
- 64.Dhurandhar, H.N., Brown, C., Barret, J., Litwins, M.S.: Pulmonary structural changes following microembolies and blood transfusion. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 103 : 335 - 340 (1979)
- 65.Diamond, L.: Replacement transfusion as a treatment for erythroblastosis fetalis. *Pediatrics*, 2 : 520 - 529 (1948);Zit.n.176
- 66.Diamond, E.F. : Exchange transfusion mortality in a community hospital. *Amer. J. Dis. Childh.*, 112 : 112 - 115 (1966);Zit.n.19
- 67.Dieffenbach, J.F. : Die Transfusion des Blutes und die Infusion der Arzneien in die Blutgefäße. Berlin (1828);Zit.n.206
- 68.Dilworth, N.M. : The importance of changes in body temperature in paediatric surgery and anaesthesia. *Anaesth. Intensive Care*, 1 : 480 - 485 (1973)
- 69.Doyle, P.E., Eidelmann, A.I., Lee, K., Daum, C., Gartner, L.M. : Exchange transfusion and hypernatremia : Possible side in intracranially hemorrhage in very - low - birth weight infants. *J. Pediatr.*, 92 : 848 - 849 (1978)
- 70.Drummond, R.: Transfusion reactions and fatalities consequent on circulatory overloading. *Brit. Med. J.*, 2 : 319 - 322 (1943)
- 71.Editorial : Hazards and dangers of exchange transfusion. *Canad. Med. Ass. J.*, 100 : 1009 - 1010 (1969);Zit.n.19
- 72.Editorial : PVC, plasticisers, and the paediatrician. *Lancet*, I : 1172 - 1173 (1975)
- 73.Elkins, W.L. : Cellular immunology and the pathogenesis of graft versus host reactions. *Progr. Allergy*, 15: 78 (1971)
- 74.Ernst, D., Obladen, M., Wille, L. : Extrahepatische Pfortaderstenose nach neonatalen Nabelprozessen. *Mscr. Kinderheilk.*, 124 : 741 - 743 (1976);Zit.n.19
- 75.Feinstone, S.M., Kapikian, A.Z., Purcell, R.H., Alter, H.J., Holland, P.V.: Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N. Eng. J. Med.*, 292 : 767 (1975);Zit.n.204

- 76.Fiedler, H.: Hepatitis " non - A non-B " in Nordwestdeutschland: Diagnostik, 9 : 545 (1976);Zit.n.204
- 77.Finberg, L. : The relationship of intravenous infusions and intracranial hemorrhage a commentary. J. Pediatr., 91 : 777 -778 (1977)
- 78.Fischer, K., Witte, A. : Erfahrungen mit der Blutaustauschtransfusion Neugeborener bei Verwendung von Heparinblut. Mschr. Kinderheilk., 108: 409 - 411 (1960);Zit.n.19
- 79.Frangatos, S., Hadjigeorgiou, E., Alexion, D., Constantinides, C., Kalpoyiannis, N., Nicolopoulos, D. : Renin and aldosterone response in human newborns to acute change in blood volume. Arch. Dis. Child., 53 : 919 (1978)
- 80.Freda, V.J., Adamsons, K.: Exchange transfusion in utero. Am. J. Obstet. Gynecol., 89 : 817 - 821 (1964)
- 81.Le Gal, Y. : A review of the history of blood replacement from the 17 th to the 20 th century. Review of surg., July - August (1975)
- 82.Gallasch, E., Karte, H., Koziol, D., Stein, H.: Morbus haemolyticus neonatorum (Erythroblastose). Med. Klin., 63 : 481- 485 (1968);Zit.n.19
- 83.Gamble, W.G. : Blood transfusion in pulmonary tuberculosis, Am. Rev. Tbc., 19 : 84 - 89 (1930)
- 84.Gervin, A.S., Mason, K.G., Wright, C.B. : Microaggregate volumes in stored human blood. Surg. Gynecol. Obstet., 139 : 519 (1974);Zit.n.204
- 85.Gesellius, F. : Die Transfusion des Blutes. Eine historische, kritische und physiologische Studie. Wagner, Leipzig (1873);Zit.n.151
- 86.Gottsegen u. Rona : Schweiz. med. Wschr., 9 : 193 (1949);Zit.n.162
- 87.Grabow, L.: Postoperative Intensivtherapie. Gustav Fischer Verlag. Stuttgart (1983)
- 88.Graham, S.G., Tisdall, F.F. : Poisoning from the external use of resorcin. Cand. Med. Ass. J., 12 : 730 - 732 (1922)
- 89.Graw, R.G.Jr., Buckner, C.D., Whang-Peng, J., Leventhal, B.G., Krüger, G., Berard, C., Henderson, E.S.: Complication of bone-marrow transplantation. Graft-versus-host-disease resulting from chronic-myelogenous-leukaemia leukocyte transfusions. Lancet II : 338 - 341 (1970);Zit.n.204
- 90.Habibi, B., Salmon, C. : Septic shock from bacterial contamination of transfused blood. Lancet, II : 830 - 831 (1972)

- 91.Harken, A.H., Lillo, R.S., Hufnagel, H.V.: Direct influence of endotoxin on cellular respiration. Surg. Gynec. Obstet., 140 : 858 (1975)
- 92.Hart, A.P.: Familial icterus gravis of the newborn and its treatment. Canad. Med. Ass. J., 15 : 1008 - 1011 (1925);Zit.n.176
- 93.Hart, A.P. : Letter to the editor. J. Pediatr., 32 : 760 (1948);Zit.n.176
- 94.Hashemi-Nasab, A.R., Ziai, M.: Mortality of exchange transfusion and risks associated with hyperbilirubinemia. Indian J. Pediatr., 38 : 11 - 14 (1971);Zit.n.19
- 95.Hasse, O. : Über Transfusion. Virch. Arch., 64 : 243 - 292 (1875)
- 96.Van der Hauwaert, L.G., Loos, M.C., Verhaege, L.K. : Myocardia infarction during exchange transfusion in a newborn infant. J. Pediatr., 70 : 745 - 750 (1967)
- 97.Hayem, G. : Lecons sur les modifications du sang. Paris (1882);Zit.n.206
- 98.Hayek, H.W., Weissenbacher, G.: Über die Lage von Kunststoffkathetern in der Nabelvene im klinischen Routinebetrieb. Z. Kinderheilk., 106: 235 - 248 (1969);Zit.n.19
- 99.Hervei, S., Malik, T., Rotfalnsy, M.: Acid-base changes of mature and premature neonates following exchange transfusion. Biol. Neonate, 29 : 323 - 332 (1976);Zit.n.57
- 100.Hewson, W. : Vom Blute, seinen Eigenschaften und einigen Veränderungen desselben in Krankheiten. Dtsch. Übers. Nürnberg (1780);Zit.n.206
- 101.Hey, E.N., Kohlinsky, S., O'Connell, B.: Heat-losses from babies during exchange transfusion. Lancet, I : 335 - 338 (1969)
- 102.Hilliard, J., Schreiner, R.L., Priest, J.: Hemoperitoneum associated with exchange transfusion through an umbilical arterial catheter. Am. J. Dis. Child., 133 : 216 (1979);Zit.n.19
- 103.Howard, J.E., Glassberg, A.B., Perkins, H.A.: Post-transfusion thrombocytopenie purpura : A case report. Am. J. Hematol., 1 : 339 - 342 (1976)
- 104.Huber-Fickler, M.: Die Austauschtransfusion in der Mitbehandlung der Neugeborenenensepsis. Retrospektive multifaktorielle Analyse von 119 Neugeborenen - Sepsisfällen an der Universitätskinderklinik München 1968 - 1975, Inangural-Dissertation, München (1979)
- 105.Hughes-Davies, T.H.: Exchange-transfusion blood temperature. Lancet, I : 468 (1969)

106. Hunter, J. : Treatise on the Blood, Inflammation, and Gunshot Wounds, London (1794); Zit.n.206
107. Jablonski, W.J.: Risks associated with exchange transfusion. N. Engl. J. Med., 266 : 155 - 160 (1962); Zit.n.19
108. Jacoby, G.A., Hunt, J.V., Kosinski, K.S., Demirjian, Z.N., Huggins, C., Etkind, P., Marcus, L.C., Spielman, A.: Treatment of transfusion - transmitted babesiosis by exchange transfusion. N. Engl. J. Med., 309/19 : 1098 - 1100 (1980)
109. Janes, M.L.: The value of blood transfusion in subacute and chronic infections. Am. J. Med. Sci., 169 : No. 637 : 563 - 571 (1925)
110. Jones, M.E.: Exchange transfusion apparatus. Lancet, II : 25 (1973)
111. Kessler, D.J.Jr., Smith, A.L., Woodrum, D.E.: Chloramphenicol toxicity in a neonate treated with exchange transfusion. J. Pediatr., 96 : 140 - 141 (1980); Zit.n.19
112. Kitterman, J.A., Phibbs, R.H., Tooley, W.H.: Catheterization of umbilical vessels in newborn infants. Pediatr. Clin. N. Amer., 17 : 895 - 912 (1970); Zit.n.19
113. Keynes, G.: The History of Blood Transfusion 1628 - 1914. British Journal of Surgery, 31 : 40 -50 (1943)
114. Kliegman, R.M., Bertino, J.S.Jr., Fanaroff, A.A., Gavan, T.L., Speck, W.T.: Pharmacokinetics of gentamicin during exchange transfusions in neonates. J. Pediatr., 96 : 927 - 930 (1980); Zit.n.19
115. Kliegman, R.M., Fanaroff, A.A., Izant, R., Speck, W.T.: Clostride as pathogens in neonatal necrotizing enterocolitis. J. Pediatr., 95 : 287 - 289 (1979)
116. Kosche, F., Stemmann, E.A. : Die Cardiorespirographie - ein einfaches, unblutiges Verfahren zur kontinuierlichen Überwachung von Austausch-transfusionen im Neugeborenenalter. Klin. Pädiatr., 187 : 301 - 307 (1975)
117. Kobayashi, Y., Akaishi, K., Nishio, T., Kobayashi, Y., Maetani, S.: Portal hypertension following exchange transfusion with complications of Listeria meningitis. Z. Kinderheilk., 119 : 105 - 109 (1975); Zit.n.19
118. Kramer, S.L., Campbell, C.C., Moncrieff, R.E.: Fulminant Plasmodium falciparum infection treated with exchange blood transfusion. Jama., 249 (2) : 244 - 245 (1983)
119. Kunad, Th. : Nabelvenenkatheterisierung. Mschr. Kinderheilk., 122 : 772 - 776 (1974); Zit.n.19
120. Landois, L.: Die Transfusion des Blutes. Vogel, Leipzig (1875); Zit.n.162

121. Landsteiner, K.: Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. Cbl. Bakteriol., 27 (1) : 357 - 362 (1900); Zit.n.151
122. Landsteiner, K.: Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. Wien. Klin. Wschr., 14 : 1132 (1901)
123. Landsteiner, K., Wiener, A.S.: An agglutinable factor in human blood recoquized by immune sera for rhesus blood. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 43 : 223 - 229 (1940); Zit.n.176
124. Langer, P., Foeldes, O., Mess, B., Kokesova, H., Gschwendtowa, K.: Acute decrease of blood thyroid hormone by Isovolumetric exchange transfusion as a stimulus for pulse TSH release and its modifications by CNS lesions. Neuroendokrinology, 24 : 232 - 240 (1977)
125. Laurenti, F., Ferro, R., Isacchi, G., et al.: Polymorphonuclear leukocyte transfusion for the treatment of sepsis in the newborn infant. J. Pediatr., 98 : 118 - 123 (1981)
126. Mac Laurin, J.C., Coulter, J.B., Hoby, A.M.: Changes in blood volume associated with exchange transfusion. Arch. Dis. Child., 50 : 404 (1975)
127. Mac Lean, L.D., Mulligan, W.G., Mc Clean, A.P.H., Duff, J.H.: Patterns of septic shock in man - a detailed study of 56 patients. Ann. Surg., 166 : 543 (1967)
128. Levine, P. Burnham, L., Katzin, E., Vogel, P.: The role of iso-immunnization in the pathogenesis of erythroblastosis. Am. J. Obst. and Gynec., 42 : 925 (1941); Zit.n.176
129. Libman, E., Ottenberg, R.: Recent observations in blood transfusion. Transact. College Physic. of Philadelphia, 39 : 266 . 285 (1917); Zit.n.41
130. Liley, A.W.: Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. Brit. Med. J., 2 : 1107 - 1109 (1963)
131. Lillehei, R.C., Longerbeam, J.K., Bloch, J.H., Manax, W.G.: Hemodynamic changes in endotoxin. shock. In : Shock and Hypotension, hrsg. von L.C. Mills, J.H. Moyer. Grune & Stratton, New York : 442 (1965)
132. Löhr, H., Odum, Kw.: Blutaustauschtransfusionen bei Neugeborenen mit Heparin-Blut. Fortschr. Med., 90 : 449 - 451 (1972); Zit.n.19
133. Löwe, K.B.: Aortenkatheterismus beim Neugeborenen. Geburtsh. Frauenheilk., 28 : 256 - 260 (1968) Zit.n.19
134. Lower, R. : The method observed in transfusing the blood out of one animal into another. Philos. Trans. , 2 : 353 - 358 (1666) Zit.n.151

135. Lower, R. : Tractatus de corde (1669), 5. vorliegende Ausgabe, Leiden (1708) Zit.n.113
136. Lowry, M.F.: Automated method for exchange transfusion. Arch. Dis. Childh., 48 : 408 (1973)
137. Luney, G.G.: A heat-exchange coil for use during exchange transfusion. Med. J. Aust., 2 : 897 - 898 (1966)
138. Maisels, M.J.: Bilirubin. On understanding an influencing its metabolism in the newborn infant. Pediatr. Clin. N. Amer., 19 : 447 - 501 (1972) Zit.n.57
139. Malloy, M.H., Nichols, M.M.: False abdominal aortic aneurysm: An usual complication of umbilical arterial catheterization for exchange transfusion: J. Pediatr., 90 : 285 - 286 (1977) Zit.n.19
140. Marget, W. : Bakterielle Infektionen im Kindesalter. Offene Fragen und grundsätzliche Aspekte. Münch. med. Wschr., 111 : 1 - 6 (1969)
141. Marget, W. : Zur Frage der Therapie und Prophylaxe schwerer Infektionen im Neugeborenenalters. Dtsch. med. Wschr., 92 : 1848 - 1853 (1967)
142. Marsaglia, G., Thomas, E.D.: Mathematical consideration of cross circulation and exchange transfusion. Transfusion, 11 : 216 - 219 (1971).
143. Marschal : Presse méd. : 274 (1948); Zit. nach Gottsegen u. Rona (1949)
144. Marshall, B.E., Soma, L.R., Happ, J.R., Neufeld, G.R., Wurzel, H.A., Dodd, D.C.: Pulmonary function after exchange transfusion of stored blood in dogs. Ann. Surg., 179 : 46 - 51 (1974)
145. Menzel, K., Buttenberg, H., Scholz, E., Walch, R.: Früh- und Spätkomplikationen nach Nabelgefäßsondierung bei Neugeborenen. Acta Paediatr. Acad. Sci. Hung., 13 : 203 -213 (1972) Zit.n.19
146. Milner, R.D., Wright, A.D.: Blood glucose, plasma insuline and growth hormon response to hyeprglycaemia in the newborn. Clin. Sci., 31 : 309 - 315 (1966)
147. Milner, R.D.G., Woodhead, J.S.: Parathyroid hormone secretion during exchange transfusion. Arch. Dis. Childh., 50 : 298 - 303 (1975)
148. Milner, R.D.G., Cser, A., Goode, A., Ratcliffe, J.G.: Adrenocorticotrophin and glucocorticoid response to exchange transfusion. Acta Paediatr. Scand., 65 : 439 - 444 (1976)
149. Miyazaki, Y., van Leeuwen, L., van Leeuwen, G.: Retrolental fibroplasia. A continuing dilemma for the pediatrician. Clin. Pedi., 10 : 218 (1978)

150. Moritsch, P. : Ein Vorschlag zur internationalen Regelung im Handel erhältliche Testsera zur Blutgruppenbestimmung. Wien. klin. Wschr., 40 : 256 (1927) Zit.n.41
151. Müller, N.: Zur Entwicklung der Transfusionsmedizin. Münch. Med. Wschr., 121 : 1485 - 1488 (1979)
152. Murray-Lyon, I.M., Lammers, B.W., Cash, J.D.: Automatic equilibration of volume in exchange transfusion in adults. Lancet I : 1037 - 1038 (1967)
153. Muthana, F., Andrews, B.F.: To shake or not to shake. Evaluation of agitation of donor blood during exchange transfusion. Clin. Pediatr., 8 : 240 - 242 (1969)
154. Mollison, P.: Survival of transfused erythrocytes in hemolytic disease of the newborn. Arch. Dis. Childhood, 18 : 161 (1943) Zit.n.176
155. Mollison, P., Walker, W.: Controlled trials of the treatment of hemolytic disease of the newborn. Lancet, 1 : 429 (1952) Zit.n.176
156. Mollison, P., Armitage, P.: Further analysis of control trials of treatment of hemolytic diseases of the newborn infant. J. Obst. and Gynaec. Brit. Emp., 60 : 605 (1953) Zit.n.176
157. Mollison, P.L.: Blood transfusion in clinical medicine. Blackwell Scientific, Oxford (1979) Zit.n.130
158. Nejedla, Z.: Der Einfluß der Blutaustausch-Transfusion auf die Entwicklung immunologischer Faktoren. Mschr. Kinderheilk., 114 : 107 - 110 (1966)
159. Nejedla, Z.: The effect of exchange transfusion of the development of immunological factor. Vox. Sang., 12 : 118 - 131 (1967)
160. Nejedla, Z.: The development of immunological factors in infants with hyperbilirubinemia. Pediatrics, 45 : 102 - 104 (1970)
161. Nicolopoulos, D., Anagnostakis, D., Xanthou, M.: Embolies au cours d' exsanguino-transfusion. Rapport de deux cas. Pédiatrie, 27 : 187 - 191 (1972) Zit.n.19
162. Ocklitz, H.W., Schmitz, H.H.: Über Austauschtransfusionen im Kindesalter. Monatschr. f. Kinderheilk., Bd. 98, Heft 9 : 383 - 397 (1950)
163. Odell, G.B., Bryan, W.B., Richmond, M.D.: Exchange transfusion. Pediatr. Clin. N. Amer., 9 : 605 - 618 (1962)
164. Oré, P.-C.: Etudes historiques, physiologiques et cliniques sur la transfusion du sang. 2me éd., Paris (1876) Zit.n.41

- 165.Oski, F.A.: Clinical implications of the oxyhemoglobin dissociation curve in the neonatal period. Crit. Care Med., 7 : 412 - 418 (1979)
- 166.Ottenberg, R., Kaliski, D.: Accidents in transfusion. Journ. Amer. Med. Assoc. 61, 2138 - 2140 (1913). Dtsch.: Dtsch. med. Wschr., 39 : 2243 - 2247 (1913)Zit.n.41
- 167.Panagopoulos, G., Valaes, T., Doxiadis, S.A.: Morbidity and mortality related to exchange transfusions. J. Pediatr., 74 : 247 - 254 (1969)Zit.n.19
- 168.Panum, P.L.: Experimentelle Untersuchungen über die Transfusion, Transplantation und Substitution des Blutes in theoretischer und praktischer Beziehung. Virchows Arch., 27 : 240 - 296; 443 - 460 (1863)Zit.n.81
- 169.Pennaforde, F., Leronx, N-, Duponx, D., Plont, M.: Infarctus du myocarde du nouveau-né an décors d'une exsanguino-transfusion. Arch. Franc. Ped., 30 : 189 - 197 (1973)
- 170.Peumery, J.-J.: Les Origines de la Transfusion Sanguine I. Clio Medica, Vol. 9, No. 2 : 131 - 156 (1974)
- 171.Peumery, J.-J.: Les Origines de la Transfusion Sanguine II. Clio Medica, Vol. 9, No. 3 : 215 - 250 (1974)
- 172.Peumery, J.-J.: Les Origines de la Transfusion Sanguine III. Clio Medica, Vol. 9, No. 4 : 325 - 341 (1974)
- 173.Peumery, J.-J.: Addenda aux " origines de la Transfusion Sanguine " Clio Medica, Vol. 11, No. 2 : 125 - 126 (1976)
- 174.Phibbs, R.H.: Response of newborn infants to leukocyte depletion during exchange transfusions. Biol. Neonate, 15 : 112 - 122 (1970)
- 175.Piney : Lancet 254 : 379 (1948). Schweiz. med. Wschr., 36 : 836 (1949)Zit.n.162
- 176.Pochedly, L. : History of the exchange transfusion, its use in treatment of erythroblastosis fetalis. Bull. hist. Med. 44, Nr. 5 : 450 - 460 (1970)
- 177.Van Praagh; R. : Causes of death in infants with hemolytic disease of newborn (erythroblastosis fetalis). Pediatrics, 39 : 223 - 233 (1961)
- 178.Prévost, J.-L., Dumas, J.-B.: Examen du sang et de son action dans les divers phénomènes de la vie. Ann. chim. et phys., 18 : 280 (1821)Zit.n.81
- 179.Prince, A.M., Brotman, B., Grady, G.F., Kuhns, W.J., Hazzi, C., Levine, R.W., Millian, S.J.: Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence to exposure to hepatitis-B virus. Lancet, 2 : 241 (1974)

180. Prindull, G.: Maturation of cellular and humoral immunity during human embryonic development. *Acta Paediatr. Scand.*, 63 : 607 - 615 (1974)
181. Purmann, M.G.: Neu herausgegebener chirurgischer Lorbeerkrantz der Wund-Artzney. Halberstadt (1684) Zit.n.151
182. Mac Rae, D.J.: pH during exchange transfusion, *Lancet* II : 950 - 951 (1965)
183. Mac Rae, D.J.: Exchange-transfusion blood temperature. *Lancet* I : 533 (1969)
184. Raffensperger, J.G., Shkolnik, A.A., Boggs, J.D., Swenson, O.: Portal hypertension in children. *Arch. Surg.*, 105 : 249 - 254 (1972)
185. Reimold, W., Kramer, B. : Über die Behandlung septischer Allgemeininfektionen in Kindesalter durch kontinuierlicher Bluttransfusion. *Klin. Wschr.*, 6, No. 7 : 305 - 309 (1927)
186. Reul, G.J., Greenberg, S.D., Lefrak, E.A., Mc Collum, W.B., Beall Jr., A.C., Jorda, G.L.: Prevention of posttraumatic pulmonary insufficiency. *Arch. Surg.*, 106 : 386 (1973)
187. Reul, G.J., Beall, A.C., Greenber, S.D. : Protection of pulmonary microvasculature by fine screen blood filtration. *Chest*, 66 : 1 (1974) Zit.n.204
188. " Richtlinien und Informationen zur Blutbestimmung und Bluttransfusion ", aufgestellt vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer, Deutscher-Ärzte-Verlag, Köln - Berlin, 1979. *Deutsches Ärzteblatt*, Heft 9 : 277 - 281 (1.2.1979)
189. Riegel, K.P., Versmold, H.T.: Respiratory gas transport characteristics of blood and hemoglobin. In : *Perinatal physiology*. U. Stave (ed.), Plenum, Publ. Corp., New York : 241 - 255 (1978)
190. Robertson, L.B. : The transfusion on the whole blood : A suggestion for its more frequent employment in war surgery. *Brit. Med. J.*, II : 38 - 40 (1916) Zit.n.41
191. Robertson, L.B.: Bloodtransfusion in severe burns in infants and young children. *Canad. Med. Ass. J.*, 11 : 744 - 750 (1921) Zit.n.204
192. Robertson, L.B.: Exsanguination-transfusion : new therapeutic measurement treatment of severe toxemias. *Arch. Surg.*, 9 : 1 - 15 (1924) Zit.204

193. Rohmer u. Tassovatz : Rev. franc. Pédiatr., 11 : 137 (1935); ref. Zbl. Kinderheilk., 30 : 603 (1935) Zit.n.162
194. Rosegger, H., Zach, M., Gleispach, H., Beitzke, A.: Digoxin elimination by exchange transfusion. Eur. J. Pediatr., 124 : 217 - 222 (1977) Zit.n.19
195. Rosegger, H., Teubl, I., Stern, E., Müller, W.D., Haidvogel, M. : Ursachen des Rückganges der Austauschtransfusionen bei Neugeborenen in der Steiermark: Wien. Med. Wschr., 90 : 298 - 301 (1978) Zit.n.19
196. Rubaltelli, F.F., Zanardo, V., Saia, O.S., D'Elia, R.D., Audino, G., Largajolli, G., Cantarutti, F. : Umbilical vessel catheterization; the immediate risk with the venous route. Pädiatr. Pädol., 13 : 39 - 43 (1978) Zit.n.19
197. Saling, E.: Die Zwei-Kathetervverfahren für die Blutaustausch beim Neugeborenen. Dtsch. med. Wschr., 86 : 294 - 298 (1961)
198. Sanmerschild, H.C.: Intestinal perforation as a complication to exchange transfusion through the umbilical vein in newborns. Ann. Chir. Inf., 13 : 245 - 249 (1972)
199. Sander, F.: Zur Lammbloodtransfusion. Berl. klin. Wschr., 1 : 189 (1874) Zit.n.151
200. Schellong, G., Pfeiffer, R.A.: Persistierender Ductus omphaloentericus als Ursache ungewöhnlicher Komplikationen bei der Austauschtransfusion. Arch. Kinderheilk., 175 : 204 - 209 (1968) Zit.n.19
201. Schell, P.: Die Transfusion des Blutes und die Einspritzung der Arzneien in die Adern. Kopenh. (1802) Zit.n.162
202. Schiff, E., Bayer, W.: Behandlung der Erythrodermie (Leiner) durch intravenöse Blutinfusionen. Mschr. Kinderheilk., 29 : 1 - 5 (1925) Zit.n.41
203. Schmitt, C.B., Webster, C.: Harvey and M.A. Severino. A neglected medical relationship. Bulletin of the history of medicine. Vol, XLV, Jan. - Febr. No. 1 : 49 - 75 (1971)
204. Schneider, W., Schorer, R. : Klinische Transfusionsmedizin. Edition Medizin. Weinheim (1982)
205. Schölmerich, P., Schuster, H.-P., Schönborn, H., Baum, P.P.: Interne Intensivmedizin. Georg Thieme Verlag. Stuttgart (1980)
206. Schorr, M.: Zur Geschichte der Bluttransfusion im 19. Jahrhundert. Unter besonderer Berücksichtigung ihrer biologischen Grundlagen. (Mit umfassender Bibliographie). Basel (1956)

207. Schuerger, G., Robertson, A., Erterl, I.: Effects of agitation of donor blood on neonatal exchange transfusion. Clin. Pediatr., 9: 715 - 718 (1970)
208. Schultz, W.: Über Bluttransfusion beim Menschen unter Berücksichtigung biologischer Vorprüfungen. Berl. klin. Wschr., 47 (II) : 407 , 1457 (1910) Zit.n.41
209. Schultz-Schultzenstein, C.H.: Der Lebensprozess im Blute. Berlin (1822) Zit.n.206
210. Schwartz, R.S.: Trojan-horse lymphocytes. N. Engl. J. Med., 290 : 397 - 398 (1974)
211. Seshadri, R.S., Blake, G.P.: Disseminated intravascular coagulation due to an exchange transfusion with over-heated blood. Austr. Paediatr. J., 15 : 33 - 35 (1979)
212. Shoemaker, W.C.: Cardiorespiratory patterns in complicated and uncomplicated septic shock : Physiologic alterations and their therapeutic implications. Ann. Surg., 124 : 199 (1971 x)
213. Shoemaker, W.C.: Sequential hemodynamic patterns in various causes of shock. Surg. Gynec. Obstet., 129 : 411 (1971 y)
214. Sidburg, J.B.: Transfusion through the umbilical vein in hemorrhage of the newborn. Am. J. Dis. Child, 25: 290 - 296 (1923)
215. Siegel, J.H., Greenspan, M., Del Guercio, L.R.M.: Abnormal vascular tone, defective oxygen transport and myocardial failure in human septic shock. Ann. Surg., 165 : 504 (1967)
216. Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag. Stuttgart (1976)
217. Siperstein, D.M. : Intraperitoneal transfusion with citrated blood. Am. J. Dis. Child., 25 : 202 -221 (1923)
218. Sollis, R.T., Gibbs, M.B.: Filtration of microaggregates in stored blood. Transfusion, 12 : 245 (1972) Zit.n.204
219. Soulier, J.P., Paterean, C. : Groupage et détection d' anticorps dans le système PLA (plagnettaire). Application à l'étude par allo-immunisation foeto-maternelle PLA. Rêv. Franc. Transfus. Immun-hématol., 19 : 431 - 448 (1976)
220. Spennati, G.F., Placidi, S., Persichetti, B., de Matteis, F.: Renin and aldosterone response in human newborns to acute blood volume exchange. Arch. Dis. Child., 54 : 80 (1979)
221. Spielmann, W., Seidl, S.: Einführung in die Immunhämatologie und Transfusionskunde. Verlag Chemie, Weinheim (1980)

- 222.Steele, A.M., Brown, D.I., Lipsitz, P.J.: Relationship of exchange transfusion to hypernatremia. J. Pediatr., 94 : 168 - 169 (1979)
- 223.Strauss, R.A., Kling, T.F., Levinsohn, M.W., Danielsohn, R.A.: Use of Scribner shunt in exchange transfusion. J. Pediatr., 89 : 160 - 161 (1976)
- 224.Sugg, U., Schunter, F., Schnaidt, M., Schneider, W.: Häufigkeit der Posttransfusionshepatitis Typ von non A, non B in Tübingen. Forschungserg. Transfus. Immunhaem., 7 : 583 (1980)Zit.n.204
- 225.Suzuki, S.: Wirkung von Vit. K₂ nach Austauschtransfusion. Z. Kinderheilk., 115 : 261 - 266 (1973)
- 226.Tan, K.L., Phua, K.B., Ang, P.L.: The mortality of exchange transfusions. Med. J. Austr., 1 : 473 - 476 (1976)Zit.n.19
- 227.Tassovatz: Nonrisson 26 : 209 (1938); ref. Zbl. Kinderheilk., 35: 462 (1939)Zit.n.162
- 228.Tay, J.S., Quekk, S.S., Tan, I.K.: Location of the position of the umbilical catheter during exchange transfusion. Using blood glucose level determinations. J. Singapore Paediatr., 16 : 55 - 63 (1974)Zit.n.19
- 229.Thimme, W., Dissmann, W., Buschmann, H.-J., Daus, J., Eisele, R., Ramdohr, B.: Pathophysiologie des Kreislaufes und der Atmung bei bedrohlichen Infektionen (septischer Schock). Klin. Wschr., 50 : 674 (1972)
- 230.Thomas, D.B.: Umbilical vessel catheterisation. Med. J. Austr., 1 : 404 - 407 (1974)Zit.n.19
- 231.Togari, H., Mikawa, M., Iwanaga, T., Matsumoto, N., Kawase, A., Hagiwara, M., Ogino, T., Goto, R., Watabe, I., Kito, H., Ogawa, Y.: Endotoxin clearance by exchange blood transfusion in septic shock neonates. Acta Paediatr. Scand., 72 (I) : 87 - 91 (1983)
- 232.Tripp, J.H., Valaes, T.: Modification to single catheter exchange transfusion technique. Arch. Dis. Childh., 51 : 293 - 296 (1976)
- 233.Turner, J.H., Hutchinson, D.L., Petricciani, J.C.: Climerism following fetal transfusion. Report of leucocyte hybridization and infant with acute lymphocytic leukaemia. Scand. J. Haemat., 10 : 358 - 366 (1973)
- 234.Tzanck u. Bessis : Presse méd. : 346 (1948); Zit. nach Gottsegen u. Rona (1949) Zit.n.162
- 235.Vain, N.E., Mazlumian, J.R., Swarner, O.W., Cha, C.C.: Role of exchange transfusion in the treatment of severe septicemia. Pediatrics, 66 (5) : 693 - 697 (1980)

236. Valentin, G.: Exchange transfusion by continuous drip using heparinized blood. *Lancet* I : 60 - 63 (1962) Zit.n.176
237. Varrish, R.L., Janas, J.S., Nosanchuk, J.S., Steigbigel, R.T., Nusbacher, J.: Transfusion malaria : treatment with exchange transfusion after delayed diagnosis. *Arch. Intern. Med.*, 142 (1) : 187 - 188 (1982)
238. Vosschulte, K., Lasch, H.G., Heinrich, F.: *Innere Medizin und Chirurgie*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart (1979)
239. Walker, R.H.: Bacteria and spirochetes. In : Greenwalt T.J., Jamieson GA (eds). *Transmissible disease and blood transfusion*. Grune & Stratton, New York : 221 - 236 (1975)
240. Wallerstein, H.: Treatment of severe erythroblastosis by simultaneous removal and replacement of the blood of the newborn infant. *Science*, 103: 583 - 584 (1946)
241. Weissenbacher, G., Hayek, H.W.: Unexpected occurrences in radiologic control of catheters introduced into the umbilical vein : Preliminary report . *Ann. Radiol.*, 12: 321-326 (1969) Zit.n.19
242. Weldon, V.V., Odell, G.B.: Mortality risk of exchange transfusion. *Pediatrics*, 41 : 797 - 801 (1968) Zit.n.19
243. White, J.M., White, Y.S., Buskard, N., Gillies, I.D.S.: Increasing whole blood oxygen affinity during rapid exchange transfusion : A potential hazard. *Transfusion*, 6 : 232 - 236 (1976)
244. Wiener, A., Wexler, T.: Hemolytic disease of the fetus and newborn infant. *Am. J. Dis. Child.*, 68 : 317 (1944) Zit.n.176
245. Wiener, A., Wexler, I.: The use of heparin when performing exchange transfusion in newborn infants. *J. Lab. Clin. Med.*, 31 : 1016 - 1021 (1946) Zit.n.176
246. Wilson, J.N.: Rational approach to management of clinical shock. *Arch. Surg.*, 91 : 92 (1965)
247. Windorfer, A. Jr.: Wie gefahrlos sind die modernen Methoden zur Behandlung des physiologischen Neugeborenenikterus ? *Klin. Pädiatr.*, 186 : 92 - 96 (1974) Zit.n.19
248. Winslow, E.J., Lowb, H.S., Rahimtoola, S.H., Kamath, S., Gunnar, R.M.: Hemodynamic studies and results on therapy in 50 patients with bacteremic shock. *Amer. J. Med.*, 54 : 421 (1973)
249. Xanthou, M., Nicholopoulos, D., Gizas, A., Matsaniotis, N.: The response of leukocytes in the peripheral blood during and following exchange transfusion in the newborn. *Pediatrics*, 51 : 570 - 573 (1973)

- 250. Xanthou, M., Mandyla-Sfangon, E., Tsoukalas, J., Economon-Mavron, C., Matsaniotis, N.: PHA response and cytotoxicity of neonatal lymphocytes following transfusion or exchange transfusion. *Pediatr. Res.*, 11 : 1020 (1977)
- 251. Yakatan, G.J., Smith, R.B., Leff, R.D., Kay, J.L.: Pharmacokinetic considerations in exchange transfusion in neonates. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 24 : 90 - 94 (1978) Zit.n.19
- 252. Yu, V.Y.H., Waller, C.A., Mac Lennan, I.C.M., Baum, J.D.: Lymphocyte reactivity in pregnant women and newborn infants. *Brit. med. J.*, 3 : 428 - 430 (1975)

Für die Überlassung des Themas und
die Durchsicht der Arbeit möchte ich
Herrn Prof. Dr. B. H. Belohradsky
herzlich danken.

LEBENS LAUF

NAME	Graf von Schweinitz und Krain, Freiherr von Kauder Loebel
VORNAME	Horst-Christian, Andreas
GEB.	14.02.1959
IN	München
SCHULBILDUNG	
VOLKSSCHULE	Rotbuchen-Schule München (1965 - 1969)
GYMNASIUM	Pestalozzi-Gymnasium München (1969 - 1978)
STUDIUM	an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1979	Vorphysikum
1981	Physikum
1984	Staatsexamen

